

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER
DIREKTOR: PROF. DR. MED. JÜRGEN VAN DE LOO

KLINISCHE ERFAHRUNGEN
MIT ADRIAMYCIN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DER FACHBEREICHE

5 VORKLINISCHE UND THEORETISCHE MEDIZIN
UND
6 KLINISCHE MEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

VORGELEGT VON
HEINZ-DIETER PHARRHERR
AUS KÖNIGSBERG/OSTPR.

1981

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen van de Loo

K l i n i s c h e E r f a h r u n g e n
m i t A d r i a m y c i n

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Heinz-Dieter Pharrherr
aus Königsberg/Ostpr.
1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Privat - Doz. Dr. Ritter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Porthaine

Tag der Promotion: 28. Januar 1981

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Referent: Privat-Doz.Dr.Ritter Korreferent: Prof.Dr.Portheine

Z u s a m m e n f a s s u n g

Pharrherr, Heinz-Dieter

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT ADRIAMYCIN

Es wurden insgesamt 112 Patienten, die an einem histologisch gesicherten Karzinom erkrankt waren und in der Zeit von Juni 1973 bis Juni 1977 behandelt wurden, auf den Behandlungserfolg einer hauptsächlichen Polychemotherapie mit Adriamycin untersucht. Von diesen Patienten waren 40 an einem Mammakarzinom und 26 an einem malignen Lymphom erkrankt. Die übrigen 56 Patienten litten an einer sonstigen Karzinomerkrankung.

Die Kombinationstherapie enthielt außer Adriamycin andere Zytostatika, weiterhin wurde Prednison eingesetzt. Bei der Behandlung des Mammakarzinoms konnten radiologisch nachgewiesene Lungen- und Knochenmetastasen zwischen 80 und 100 % bei einer Kombinationstherapie mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid zurückgebildet werden; bei anderen Kombinationstherapien lag die Rückbildungsquote zwischen 58 und 75 %. Eine Senkung von pathologisch erhöhten laborchemischen Werten wurde bei 50 bis 66,6 % aller nach dem erstgenannten Kombinationschema behandelten Patienten beobachtet. Die Patienten, die nach einem anderen Behandlungsschema therapiert worden waren, zeigten Rückbildungsquoten zwischen 52 und 60 %.

Bei der Adriamycin-Kombinationsbehandlung anderer maligner Tumorerkrankungen ist eine Aussage zum Behandlungserfolg nicht möglich, weil das Patientengut zu gering gewesen ist, um zuverlässige aussagekräftige Befunde belegen zu können. Eine zumindest teilweise Besserung vorhandener Beschwerden wurde fast immer erreicht. Die Zeitdauer sowohl subjektiver als auch objektiver Besserungsbefunde lag bei durchschnittlich 15 Monaten.

Die Nebenwirkungen des Adriamycins bestanden hauptsächlich in einer Kardiotoxizität. Eine Thrombopenie konnte wiederholt beobachtet werden, sie war jedoch nie irreversibel.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Chemie, Pharmakologie und Toxikologie von Adriamycin	8
Therapie des Mammakarzinoms mit Adriamycin	12
Therapie der malignen Lymphome mit Adriamycin	16
Therapie des Bronchialkarzinoms mit Adriamycin	19
Therapie der malignen Hodentumoren mit Adriamycin	23
Therapie der Knochensarkome mit Adriamycin	25
Adriamycin-Therapie bei sonstigen Tumoren	27
Die Nebenwirkungen von Adriamycin	29
Methodik	34
Die Monotherapie mit Adriamycin	38
Therapieergebnisse bei der Monotherapie mit Adriamycin	41
Adriamycin in der Kombinationstherapie beim Mammakarzinom	43
Kombinationstherapie beim Mammakarzinom mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid	51
Kombinationstherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms mit Adriamycin und anderen Zytostatika (Ifosfamid, Amethopterin, Cyclophosphamid und Bleomycinum)	63
Kombinationstherapie mit Adriamycin bei den Lymphomen	76

Kombinationstherapie mit Adriamycin bei allen "sonstigen" Tumoren	93
Die Nebenwirkungen des Adriamycins	97
Diskussion	105
Zusammenfassung	110
Literaturnachweis	113
Danksagungen	122
Lebenslauf	123

Einleitung

Im heutigen Krankheitsgeschehen spielen die bösartigen Tumorerkrankungen - verallgemeinert als "Krebs" bezeichnet - eine besondere Rolle. Obgleich es sich hierbei um ein altes Leiden der Menschheit handelt, sind die Versuche einer Beeinflussung des Krankheitsverlaufes aber erst mit der Einführung der Chirurgie und Radiotherapie von teilweise Erfolg gekrönt. Die primären Heilungsziffern dieser beiden Methoden stagnieren aber in den letzten beiden Jahrzehnten insbesondere beim sogenannten "lokalen" und "radikal entfernbaren" Organkrebs. Die heutige Medizin ist zwar in der Lage, den lokalen Tumor zu vernichten, die Fernmetastasierung, an der zum Beispiel eine Patientin mit Mammakarzinom letztlich stirbt, können sie nicht verhindern. (51)

Die Chemotherapie mit Zytostatika ist - abgesehen von der zur Zeit noch im experimentellen Stadium stehenden Immuntherapie - der jüngste Zweig der Tumorthherapie, Erste mehr zufällige Erfolge vom ältesten Zytostatikum Stickstofflost oder Mustargen^(R) sind bereits im Jahre 1944 mitgeteilt worden. Von diesem Zeitpunkt an nahm dann und nimmt auch noch heute die Zahl der Medikamente, deren Wirksamkeit gegen Karzinome erwiesen worden ist, ständig zu. (51)

Die "Krebserkrankungen" stehen -statistisch gesehen - nach den Herz- und Kreislauferkrankungen an zweiter Stelle der Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland. Todesursachen, die auf Unfälle, Vergiftungen und Selbstmord zurückzuführen sind, haben bei weitem nicht die Bedeutung in der statistischen Auswertung erlangt als die vorerwähnten Krankheitsgruppen "Herz- und Kreislauferkrankungen" und "bösartige Neubildungen in Körperorganen einschließlich der lymphatischen und blutbildenden Organe". Die Übersichten 1 und 2 geben eine knappe Zusammenfassung der wichtigsten Erkrankungen und der damit in Zusammenhang stehenden Todesfälle in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1977. (68)

Die Überlegungen innerhalb der internistischen Tumorthherapie bei der Behandlung von malignen Tumoren gehen im allgemeinen dahin, daß eine Chemotherapie mit Zytostatika fast immer erst dann indiziert ist, wenn die primären malignen Tumoren inoperabel sind, radiologische Maßnahmen nicht mehr wirksam werden oder eine Fernmetastasierung vorliegt.

Das Ziel, das Heilmittel gegen den "Krebs" zu finden, ist sicherlich utopisch. Trotzdem laufen alle Bemühungen in der Krebsheilkunde in Richtung auf eine kurative Behandlung der verschiedenen Tumoren. (51) Dabei kann als kurativ diejenige Therapie betrachtet werden, die dem Patienten eine normale Lebenserwartung zu erbringen im Stande ist (51). Ausnahmen bei der Heilung menschlicher bösartiger Tumoren mit konservativen Mitteln bilden das Chorionepithelium, das Burkitt-Lymphom und wohl auch die akute lymphatische Leukämie (ALL) sowie die Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin), die nicht nur durch die klassischen Methoden der Bestrahlung und Operation geheilt werden können, sondern auch durch den Einsatz zytostatischer Chemotherapeutika zur völligen Ausheilung gebracht werden können. (36)

Von der vollständigen Heilung ist die Verlängerung der Überlebenszeit, zum Beispiel für fünf oder zehn Jahre zu unterscheiden, bei der eine vollständige Heilung des Tumorleidens nicht erreicht wird. In diesen Fällen kann während der internistischen Behandlung vielfach nur eine palliative Tumorthherapie eingeschlagen werden. Die palliative Tumorthherapie versucht eine Linderung der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und natürlich letzten Endes auch eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen. Die Grenzen zwischen palliativer und kurativer Therapie sind jedoch in Bewegung geraten, bei immer stärker ansteigenden Patientenzahlen mit bösartigen Tumorerkrankungen ergeben sich in den letzten Jahren selbst bei Patienten im disseminierten Stadium kurative Aspekte. (51)

Die in der Tumorthherapie angewandten Medikamente werden nach einem Vorschlag von D o l d und S a c k ebenso wie nach O s s w a l d , H a r t w i c h und S t r a u b e (24, 37, 18) in folgende Hauptgruppen unterteilt:

1. Alkylierende Substanzen
2. Antimetabolite
3. Naturstoffe (Antibiotika, Pflanzenalkaloide)
4. Peroxydbildner
5. Hormone
6. Sonstige (Litalir, L-Asparaginase)

Von diesen Stoffen kann jeder für sich alleine bei der Tumorbearbeitung eingesetzt werden, diese Bearbeitungsform mit nur einem Therapeutikum wird als Monotherapie bezeichnet. Ebenso sind aber Kombinationsbildungen von Therapeutika der vorgenannten Hauptgruppen möglich, diese Therapieform wird dann als Polychemotherapie bezeichnet.(24, 37)

Im Zentrum der Bemühungen um eine systematische Tumorbearbeitung mit chemotherapeutischen Zytostatika steht der Zellzyklus, in den alle onkolytisch wirksamen Medikamente in einer mehr oder weniger genau definierten Weise eingreifen. (43) Jeder Generationszyklus beginnt mit der G_1 -Phase; es handelt sich hierbei um eine präsynthetische Phase, die eine große Variabilität in ihrem zeitlichen Ablauf aufweist. Die darauf folgende S- oder Synthesephase ist im Gegensatz zu der G_1 -Phase in ihrem zeitlichen Ablauf sehr konstant, sie dauert etwa 6 bis 12 Stunden. An die S-Phase schließt sich dann die G_2 -Phase an, auch postsynthetische oder prämitotische Phase genannt; sie dauert etwa 1 bis 2 Stunden. Der Zellzyklus wird mit der M-Phase oder Mitose beendet, die etwa den Zeitraum von 1 Stunde in Anspruch nimmt. Alle Zellen befinden sich jedoch nicht in einer immerfortwährenden Zellteilung innerhalb des Zellzyklus, ein oft beträchtlicher Prozentsatz, von Tumor-zu Tumorart verschieden hoch, befindet sich in der G_0 - bzw. Ruhephase. Zytostatika greifen in

der Regel nur Zellen an, die sich in Proliferation befinden; sie können aber auf indirekte Weise ("Recruitment") weitere Zellen aus der Ruhephase herauslocken und somit ebenfalls den Teilungsraten des Zellzyklus unterwerfen. (36, 18)

Die Angriffspunkte der verschiedenen chemotherapeutischen Zytostatika im Zellzyklus sind vielseitig und sehr oft streng phasenspezifisch. Zytostatika vom Typ der Antibiotika (Bleomycinum, Adriamycin) können in verminderter Dosis eine Blockade des Teilungszyklus durch Anlagerung an doppelsträngige Kernnukleinsäuren auslösen. Zytostatika vom Typ der Pflanzenalkaloide (Vincristin) wirken auf den Zellteilungsmechanismus in einer bestimmten Zeitphase ein, alkylierende Substanzen tragen eine instabile chemische Gruppe im Molekül, die mit Zellbestandteilen, überwiegend Nukleinsäuren, chemische Reaktionen eingehen kann. Schließlich ähneln die Zytostatika vom Typ der Antimetabolite im Molekulaufbau den natürlichen, wichtigen Zellbausteinen (meist Vorstufen im Nukleinsäureaufbau), ohne deren Funktion jedoch vollständig erfüllen zu können. Es kommt dadurch zu einer Blockierung dieser Stoffwechselprozesse. Sonstige Zytostatika sind in verschiedenen Einzelsubstanzen vorhanden, jeweils mit unterschiedlich abweichendem oder wenig bekanntem Wirkungsmechanismus. (35) Die unterschiedliche Wirkung der Zytostatika auf verschiedene Tumoren kommt somit sowohl durch den unterschiedlichen Angriffspunkt als auch durch unterschiedliche Verteilung im Organismus und in einzelnen Tumorgewebe zustande.

Tumorzellen können von Zytostatika nur zu einem bestimmten Prozentsatz vernichtet werden. Im Regelfall bleiben somit nach einem Zytostatikaeinsatz von einer initialen Tumormasse eine bestimmte Menge an nicht vernichteten Tumorzellen übrig, die dann durch einen wiederholten Zytostatikaeinsatz stufenweise weiter reduziert werden können. Ziel einer jeden internistischen Tumorbildung ist die Remission, wobei zwischen einer Vollremission (= vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren Tumormassen) und Teilremission (= unvollständige Tumorrückbildung) unterschieden wird. Erreichte Remissionen dürfen jedoch nicht mit einer Heilung gleich-

gesetzt werden. Remission bedeutet lediglich, daß die Tumormasse die Nachweisbarkeitsgrenze unterschritten hat. Zu einer Heilung sind zusätzlich körpereigene humorale und zelluläre Abwehrmechanismen notwendig. (43)

Eine zytostatische Tumorthherapie besteht meistens aus mehreren Phasen: a) einer besonders intensiven anfänglichen Induktionsbehandlung. Es wird dabei versucht, durch einen hochdosierten und phasenspezifischen Zytostatikaeinsatz möglichst sofort bei Beginn der Behandlung eine weitgehende Vernichtung der Tumorzellen zu erreichen. Die Induktionsbehandlung wird dann von einer verschieden ausgestalteten Erhaltungstherapie abgelöst, in der sowohl eine weitere Vernichtung der Tumorzellen in einem anderen phasenspezifischen Zeitraum innerhalb des Zellzyklus angestrebt als auch eine Verbesserung des derzeitigen Allgemeinzustandes des Patienten versucht wird. Eine systematische Tumorbehandlung wird grundsätzlich bis zum Rezidiv oder - günstigstenfalls - bis zur wahrscheinlichen Heilung weitergeführt. Ein zu früher Behandlungsabbruch hat unweigerlich den Rückfall zur Folge. (43)

In dieser Arbeit geht es um ein antineoplastisches Chemotherapeutikum, das in die Gruppe der Antibiotika einzureihen ist, nämlich das in den Forschungslaboratorien der Firma Farmitalia in Mailand im Jahre 1967 entwickelte Präparat *A d r i a m y c i n*; das Molekül besteht aus einer chromophoren Gruppe (Adriamycinon), die glykosidisch mit einer Aminopyranose (Daunosamin) verbunden ist.

Weiterhin soll die Anwendung von Adriamycin vornehmlich in der Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika sowie die Wirksamkeit dieser Polychemotherapie an verschiedenen differenzierten malignen Tumoren untersucht werden. Schließlich wird über unerwünschte, teilweise sogar toxische Nebenwirkungen berichtet, die bei einer Therapie von bösartigen Tumoren mit Adriamycin sowohl als Monopräparat als auch in Kombination mit anderen Zytostatika aufgetreten sind.

Übersicht 1:

Statistik über die Todesursachen aller im Jahre 1977 in
der Bundesrepublik Deutschland Gestorbenen

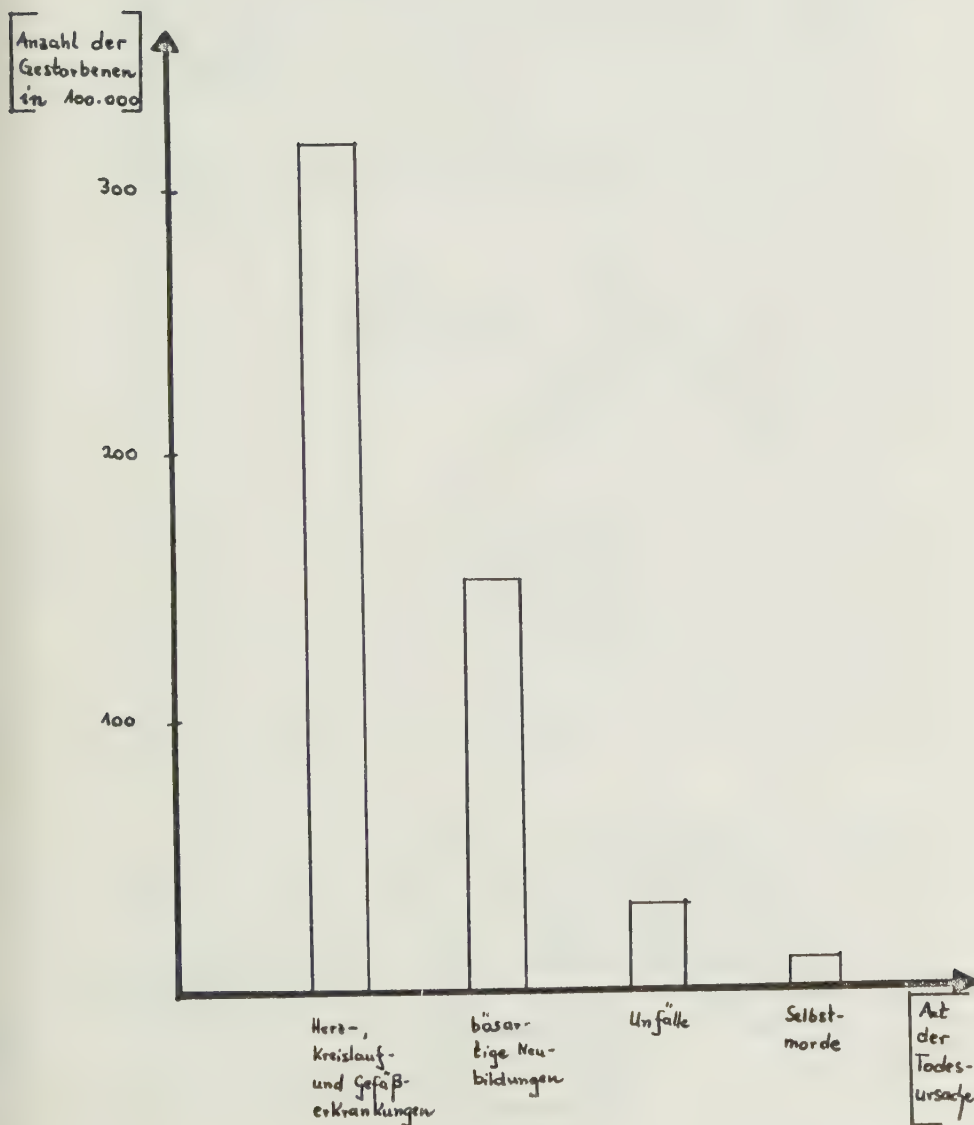
Art der Krankheit	männlich	weiblich	gesamt
ischämische Herz- erkrankungen	70 357	55 401	125 758
Hirngefäßkrankheiten	42 409	62 086	104 495
sonstige Herzkrankheiten	27 022	37 931	64 953
Hochdruck	4 293	8 796	13 089
rheumatische Herz- krankheiten	1 447	2 392	3 839
Gesamtheit der Herz-, Kreislauf- und Gefäß- erkrankungen	145 528	166 606	312 134
Bösartige Neubildungen in Körperorganen einschl. der lymphatischen und blutbildenden Organe	74 297	74 531	148 828
Unfälle mit Kfz.	10 213	4 029	14 242
sonstige Unfälle und Vergiftungen	8 854	9 660	18 514
Gesamtzahl der Unfälle und Vergiftungen	19 067	13 689	32 756
Selbstmord	8 272	4 774	13 046
Gesamtheit aller Todesfälle	360 254	367 257	727 511

Übersicht 1 zitiert nach:

"Statistisches Jahrbuch 1977 für die Bundesrepublik
Deutschland"
Kohlhammer-Verlag Stuttgart / Mainz 1977

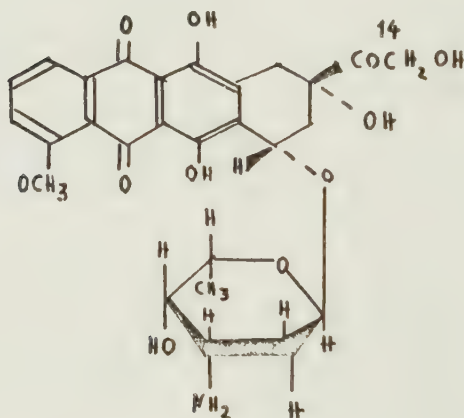
Übersicht 2:

Graphische Darstellung der Todesursachen aller im Jahre 1977 in der Bundesrepublik Deutschland Gestorbenen

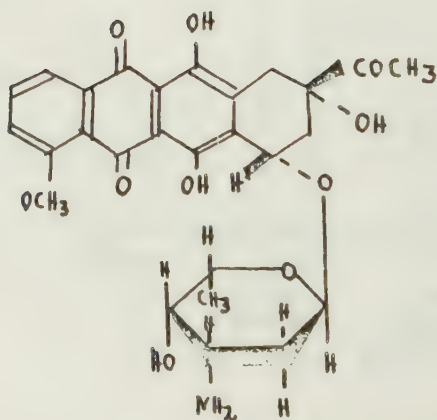


Chemie, Pharmakologie und Toxikologie von Adriamycin

Das Zytostatikum Adriamycin wurde im Jahre 1967 aus Kulturen von *Streptomyces peucetius* var. *caesius* isoliert. Das Antibiotikum mit tumorhemmenden Eigenschaften gehört wie das nahe verwandte Daunomycin zur Gruppe der Anthrazykline. Die Strukturformel von Adriamycin ähnelt der von Daunomycin. Beiden Verbindungen ist ein tetrazyklischer Aufbau gemeinsam. Milde saure Hydrolyse ergibt ein rotes Aglykon (Adriamycinen) und den Aminozucker Daunosamin. Adriamycin unterscheidet sich von Daunomycin in der Struktur lediglich durch den Ersatz eines H-Atoms durch eine OH-Gruppe am Kohlenstoffatom 14 im Azetylradial des Aglykons. Adriamycin ist demnach ein 14-Hydroxyddaunomycin (1).



Adriamycin



Daunomycin

Nach Extraktion und chromatographischer Reinigung bildet Adriamycin HCl orange-rote, nadelförmige Kristalle, die bei 250 Grad C schmelzen. Das kristalline Pulver ist in Wasser (etwa 2 %) und in wäßrigem Äthanol gut löslich, gering löslich in wasserfreiem Methanol und unlöslich in organischen Lösungsmitteln wie Azeton, Chloroform und Diäthyläther. Bei saurem pH erscheinen die Lösungen orange-gelb, orange-rot im neutralen Bereich und blau-violett bei einem pH jenseits 9. (2)

Die biologische Aktivität von Adriamycin auf zellulärer Ebene ist in der Fähigkeit des Moleküls begründet, sich an die Doppelhelixstruktur der Desoxyribonucleinsäure (DNS) zu binden (74, 50). Diese Einlagerung oder Inkolation bewirkt eine Verdrehung der sterischen Konfiguration der DNS und dadurch eine Aktivitätshemmung jener Enzyme, welche die Replikation (DNS-abhängige DNS-Polymerase) und Transkription (DNS-abhängige RNS-Polymerase) des genetischen Materials bewirken (28, 31). Diese zunächst an zellfreien Systemen gewonnenen Daten stimmen mit Ergebnissen überein, die mit Zellkulturen und bei in vivo-Versuchen erzielt wurden. Sie bestehen hauptsächlich in einer Einbauhemmung von Vorläufern der DNS und der RNS und der Auslösung mannigfacher chromosomaler Aberrationen (45, 48, 30). Die Chromosomenaberrationen zeigen sich als Deletionen und Fragmentbildungen, Translokationen, polyradiale Figuren, ringförmige Chromosomen sowie zugrunde gegangene Chromosomen; aber auch Fragment- und Ringbildungen nach Läsion des Zentromers, Fusion der Satelliten von zwei achrozentrischen Chromosomen sowie Ringbildung aus verschiedenen Chromatiden sind bekannt.

Der Plasmaspiegel von Adriamycin fällt nach intravenöser Injektion während der ersten 15 - 30 Minuten auf niedrige Werte ab, die dann für einige Tage nachweisbar sind (30, 3). Diese bei Ratten erhobenen Befunde wurden beim Menschen mit Tritium-markiertem Adriamycin bestätigt. Nach Injektion von 0,5 mg/kg fällt der Blutspiegel in der ersten halben Stunde um 50 % ab und bleibt dann für etwa 7 - 10 Tage konstant. Eine Bindung von Adriamycin im Blut geschieht vorzugsweise an die Leukozyten (34).

Zur Bestimmung der Resorption und Verteilung von Adriamycin im Gewebespiegel wandten Arena et al. (4) die Methode der Spektralfluoreszenz an. Folgende Befunde wurden erhoben: Adriamycin gelangt vom Blut aus rasch in das Gewebe, in dem hohe Werte erreicht werden. In Leber, Nieren, Milz, Interstitium, Lunge und Herz werden 10 - 70-fache höhere Werte im Blut gefunden. Die Konzentration in Gehirn und Tumorgewebe liegt in gleicher Höhe wie der Blutspiegel. Adriamycin wird relativ fest gebunden, nur in der Milz steigt der Adriamycinspiegel wahrscheinlich infolge eines Umverteilungsprozesses bis 24 Stunden nach der Applikation an. Interessanterweise findet sich Adriamycin auch in den Speicheldrüsen. Die sehr niedrigen Werte im Gehirn zeigen, daß Adriamycin die Blut-Liquor-Schranke nicht ausreichend durchdringt.

Die Ausscheidung von Adriamycin erfolgt hauptsächlich mit den Faeces, wobei die Exkretion größtenteils über die Galle erfolgt. Ein entero-hepatischer Kreislauf kann jedoch für Adriamycin ausgeschlossen werden (48, 30). Die Halbwertszeit beträgt 32 Stunden.

Silvestrini et al. (66) konnten anhand von Hela-Zellkulturen zeigen, daß Adriamycin rasch in die Zellen eindringt und an nukleare Strukturen, hauptsächlich perinukleares Chromatin, gebunden wird. Dies führt sofort zu einem antimiotischen und antimetabolischen Effekt und zu deutlicher Hemmung der DNA- und RNA-Synthese, gemessen an der ^3H -Thymidin- und ^3H -Uridin-Inkorporation. Durch Arretierung von Zellen in der S-Phase mit Hydroxyharnstoff wird deutlich, daß Adriamycin eine starke Wirkung in der G_2 -Phase des Zellzyklus entfaltet. Dies führt zu einem Block, bevor die Zellen in die Mitosephase eintreten (70).

Nicht nur verschiedene Phasen des Zellzyklus, sondern auch verschiedene Zellarten sind unterschiedlich empfindlich gegenüber Adriamycin. So wurde von BOLL (10) ein Ansteigen der Monozytenzahl in Zellkulturen mit menschlichem Knochenmark unter Behandlung von Adriamycin festgestellt.

Die akute Toxizität von Adriamycin bei Albino-Mäusen variiert stark je nach der Anwendungsform (7). Die LD₅₀ entspricht bei intraperitonealer Verabreichung 8,5 mg/kg, bei intravenöser Applikation 21,1 mg/kg und mehr als 750 mg/kg bei oraler Gabe. Anhand dieser experimentellen Daten wird deutlich, daß Adriamycin durch eine relativ hohe parenterale und geringe orale akute Toxizität charakterisiert ist. Wahrscheinlich wird Adriamycin während der Magen-Darmpassage nur gering resorbiert. Qualitativ ist die Toxizität gleich der von Daunomycin und ähnlichen anderen antineoplastischen Substanzen. Sie ist durch schwere Katabolie, Appetitverlust, Störung des Blutbildes und des Gastro-Intestinaltraktes gekennzeichnet. Subakute und chronische Toxizität durch fortlaufende über drei Monate hinaus gehende intravenöse Applikation von Adriamycin verursachte weder Mortalität noch meßbare morphologische und funktionelle Änderungen innerhalb der Meßreihen und -versuche (34). Teratogene Toxizität konnte während der Organogenese nicht beobachtet werden, es zeigten sich keine ungewöhnlichen Mißbildungen, auch ein Anstieg der spontanen Mißbildungsrate konnte nicht festgestellt werden (9). Adriamycin weist somit bei Behandlung an der toxischen Toleranzgrenze keine teratogene Wirkung auf.

In einem Fall (59) konnte sogar über eine ausgetragene Schwangerschaft bei einer Patientin mit Monocytenleukämie berichtet werden; unter anderem wurde eine wirksame Kombinationsbehandlung unter Einschluß von Adriamycin durchgeführt. Die Patientin wurde drei Tage vor dem errechneten Termin nach normalem Schwangerschaftsverlauf von einem gesunden Kind entbunden.

Therapie des Mammakarzinoms mit Adriamycin

Das Mammakarzinom stellt die häufigste Tumorart der Frau dar. Es lag in den vergangenen Jahren deshalb nahe, daß sich das Hauptaugenmerk der zytostatischen Behandlung auf die Chemotherapie des Mammakarzinoms richtete, zumal die relative Heilungsrate aller lokal behandelten Fälle des Mammakarzinoms um knapp 30 % lag. (15) An einem Mammakarzinom erkrankt heutzutage jede 18. bis 20. Frau, wobei im Alter unter 55 Jahren die Erkrankungshäufigkeit derzeit immer noch weiter zunimmt. (13) Die Bestrebungen gingen deshalb dahin, neben Operation und Bestrahlung eine dritte Behandlungsart - die Chemotherapie - zu entwickeln, die die bestehende Heilungsrate von 30 % deutlich erhöhen sollte. Dabei kam dann Adriamycin hinsichtlich seiner Einsatzmöglichkeiten besondere Bedeutung zu. Schon im Jahre 1969 wurde Adriamycin von Bonadonna et al. einer eingehenden klinischen Prüfung in Phase-I-Studien unterzogen (12). Schon die ersten Untersuchungen wie auch spätere Studien ergaben die toxikologischen Eigenschaften von Adriamycin, über die später noch zu berichten sein wird.

Adriamycin kann bei der Behandlung des Mammakarzinoms sowohl in der Monotherapie als auch in der Polychemotherapie eingesetzt werden, wie verschiedene klinische Prüfungen unter diesen Gesichtspunkten ergeben haben. Empirische, biochemische und zellkinetische Daten haben gezeigt, daß die Kombination von einzelnen wirksamen Zytostatika in Verbindung mit additiver oder synergistischer Wirkung höhere Remissionsraten erzielt. Die Vorteile einer simultanen Polychemotherapie sind: höhere tumorozide Wirkung, langsamere Resistenzentwicklung, Erweiterung des Tumorspektrums, niedrigere Dosierungen mit der Konsequenz verminderter Toxizität der Einzelsubstanzen. Es sei erwähnt, daß Monotherapien jedoch als remissionserhaltende oder adjuvante Behandlungsformen häufiger angewandt wurden (55). Die innerhalb der Monotherapie erzielten Remissionsquoten können aus Mittelwerten der Literatur wie folgt zusammengestellt werden (55):

Zytostatikum	Anzahl der Patienten	Remissionen	Remissions- quote in %
Adriamycin	239	104	43
Cyclophosphamid	529	182	34
Amethopterin	356	120	34
Thiotepa	162	48	30
5-Fluorouracil	1263	324	26
Vincristin	226	47	21

Damit kann festgestellt werden, daß das Antibiotikum Adriamycin fraglos die wirksamste Einzelsubstanz ist.

Weil Adriamycin als Einzelsubstanz zu sehr hohen Remissionsquoten führt, war es besonders interessant, seine Wirksamkeit im Rahmen von Kombinationstherapien zu prüfen. Obwohl die diesbezüglichen Studien noch nicht abgeschlossen sind und laufend neue Kombinationen gesucht werden, darf folgende Zwischenbilanz gezogen werden (50):

1. Auch Kombinationen mit Adriamycin sind wirksamer als die Monotherapie mit Adriamycin.
2. Polychemotherapien, welche Adriamycin mit einschließen, liefern Resultate, die denen anderer erprobter Kombinationen ebenbürtig sind.
3. Polychemotherapien, welche Adriamycin mit einschließen, sind nicht toxischer als andere Polychemotherapien.
4. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, daß Adriamycin kombiniert mit nur einem weiteren Zytostatikum (Zweifachkombination), mit vergleichsweise geringerer Toxizität zu Resultaten führt, die denjenigen weitergehender Kombinationen ebenbürtig sind.

Das Charakteristikum für die Adriamycinkombination ist der rasche Wirkungseintritt. In der Regel kann bereits nach einem Therapiedurchgang - im Laufe der 3. Therapiewoche -

beurteilt werden, ob eine Patientin auf die Therapie anspricht. Auch für die Adriamycinkombinationen scheint zu gelten, daß ihre Wirksamkeit mit steigender Dosierung - allerdings unter Erweiterung der Nebenwirkungserscheinungen - zunimmt (55). Adriamycin ist innerhalb von Kombinations-therapien in folgenden gängigen Schemata gekoppelt:

Schema A	(Bonadonna)	Adriamycin/Vincristin
Schema B	(Blumenschein)	5-Fluorouracil/Adriamycin/ Cyclophosphamid
Schema C	(Ward)	Adriamycin/Vincristin/Cyclo- phosphamid/5-Fluorouracil
Schema D	(Salmon)	Adriamycin/Cyclophosphamid
Schema E	(Bull)	Cyclophosphamid/Adriamycin/ 5-Fluorouracil

Die Kenntnisse über die Wirksamkeit von Adriamycin innerhalb der Polychemotherapie wurden durch die Arbeiten der Schweizer Onkologen (SAKK) unter der Leitung von BRUNNER entscheidend geprägt. Diese Gruppe begann unabhängig von den amerikanischen Berichten über die Polychemotherapie des Mammakarzinoms - insbesondere von COOPER - mit ersten Versuchen und prüfte systematisch verschiedene mögliche Kombinationen (32). Die höchsten Remissionsraten ließen sich mit der Kombination Adriamycin plus Cyclophosphamid erzielen (Arbeitsgruppe SALMON und JONES). Die Ergebnisse dieser Zweierkombination sind der fünffachen Kombination nach COOPER zumindest gleichwertig. Das COOPER-Schema in der modifizierten Fassung beinhaltet eine Anwendung von Zytostatika ohne Adriamycin, also eine Kombination von Vincristin, Amethopterin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Prednison (71).

Neuere Untersuchungen über wirksame Kombinationsschemata begannen im Jahre 1972 in den USA (FISCHER et al.). Die hierzu mitgeteilten Überlegungen sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht interessant, weil Adriamycin in diesen Protokollen nicht mehr enthalten ist. Ähnlich verhält es sich mit neueren Untersuchungen von BONADONNA et al. über

die Wirksamkeit einer Kombination von Cyclophosphamid, Amethopterin und Fluorouracil. Allgemein haben die bisher gewonnenen Erkenntnisse jedoch schon jetzt gezeigt, daß die Behandlungsergebnisse des Mammakarzinoms noch weiter zu verbessern sind.

Therapie der malignen Lymphome mit Adriamycin

Die malignen Lymphome gehören zu den lymphoproliferativen neoplastischen Erkrankungen und werden in 2 Kategorien unterteilt: den Morbus Hodgkin und die Non-Hodgkin-Lymphome. Die malignen Lymphome zeichnen sich durch ein breites Spektrum histologischer Untergruppen und einer hohen Therapiesensibilität sowohl gegenüber Strahlen- als auch zytostatischer Behandlung aus. Prognose und Wahl der Therapie werden bei diesen Neoplasmen erstens durch die histologische Typisierung und zweitens durch das Stadium, in dem sich die Krankheit bei Diagnosestellung befindet, gegeben.

Der Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose) wird heutenach allgemeiner Übereinkunft (Ann-Arbor-Konferenz) einer international anerkannten Stadieneinteilung in 4 Gruppen eingeordnet, wobei Stadieneinteilung und Prognose der Erkrankung zueinander in Korrelation stehen. Stadium I beinhaltet den Befall einer einzigen Lymphknotenregion, evtl. mit Übergriff auf benachbartes Gewebe oder einzelne Herde in einem extralymphatischen Organ. Zu Stadium II wird der Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfelles oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs plus einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfelles gerechnet. Zum Stadium III gehört der Befall von Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfelles, evtl. mit lokalisiertem Befall extralymphatischer Organe. In das Stadium IV schließlich wird ein nicht lokalisierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall lymphatischen Gewebes gerechnet (20, 63).

In der histologischen Unterteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome werden die früher gebrauchten Begriffe "Retikulosarkom" und "Lymphosarkom" nicht mehr verwendet. Die zur Zeit gebräuchlichen Einteilungen orientieren sich am Grad der Malignität (niedriger und hoher Malignitätsgrad) und der Klassifikation in noduläre und diffuse Formen; (49) diese Unterteilung gestattet somit prognostische Aussagen (63).

Die Art der Therapie hängt vom Krankheitsstadium ab. In den Stadien I - III A gilt bei der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) die Radiotherapie als Behandlung der Wahl, in den Stadien III B und IV wird der Chemotherapie der Vorzug gegeben. Optimale Kombinationen beider Therapieverfahren werden gegenwärtig klinisch erprobt. Die Chemotherapie der Lymphogranulomatose ist immer eine Polychemotherapie. Die Monotherapie ist für diese Indikation obsolet, weil zwar mit den verschiedenen Chemotherapeutika als Monotherapie angewandt, Remissionen bis zu 70 % erzielt werden können, Qualität und Dauer der Remission jedoch unzureichend sind (27). 1968 wurde bereits von DE VITA und Mitarbeitern eine Kombination aus N-Lost (= Mustargen), Oncovin (= Vincristin), Procarbazin (= Natulan) und Prednison vorgestellt, Dieses als MOPP-Schema bekannte Behandlungsschema setzte in der Behandlung des Morbus Hodgkin einen Meilenstein. In diesem Behandlungsschema kann ohne Wirkungsverlust Mustargen durch Cyclophosphamid (= Endoxan) ersetzt werden und somit eine dem MOPP-Behandlungsschema abgeänderte Therapiemöglichkeit, das COOP-Schema, eingesetzt werden. Es wurden sowohl beim MOOP- als auch COOP-Schema Vollremissionen zwischen 56 - 81 % der Patienten in den Stadien III und IV erreicht. (73) Selbst bei den Patienten, die von einem Rezidiv nicht verschont geblieben waren, betrug die mittlere Remissionsdauer noch 11 Monate. Heute gibt es eine weitere große Anzahl verschiedenartiger Zytostatikakombinationen mit ähnlich guten Remissionsquoten, die aber vor allem auf längere Zeit gesehen die hervorragenden Behandlungsergebnisse des MOPP-Schemas nicht erreichen können (27). Nach der Einführung des Adriamycins entwickelte BONADONNA et al. ein Therapieschema mit einer Kombination aus Adriamycin, Decarbazin, Bleomycinum und Vinblastin, heute als ABVD-Schema bekannt, auf das bei sekundärer Resistenz gegenüber dem MOOP-Schema übergegangen werden kann. Das ABVD-Schema hat, sofern es primär angewandt wird, ähnlich hohe Remissionsquoten wie das MOPP-Schema; es zeigt jedoch auch noch bei Patienten, die hinsichtlich des MOPP-Schemas therapieresistent geblieben sind, eine ausgezeichnete Wirksamkeit. Besonders in

diesen Fällen sind die Ergebnisse hinsichtlich Remissionsraten und -dauer dem MOPP-Schema vergleichbar (11). Die Möglichkeiten einer Langzeitbehandlung sind wegen multippler toxischer Einflüsse eingeschränkt (61).

Für die Behandlung der Nicht-Hodgkin-Lymphome dienten die vorerwähnten Behandlungsmodelle des Morbus Hodgkin als Anhaltspunkt, es bestehen jedoch einige wesentliche Unterschiede. Da die Prognose entscheidend durch die frühe Tendenz zur Dissemination bestimmt wird, bestehen die Unterschiede vornehmlich in der vielfältigen Heterogenität der einzelnen Erkrankungsformen, ein extranodaler Befall wird viel häufiger als beim Morbus Hodgkin beobachtet. Es ist unbestritten, daß bei der Behandlung der Nicht-Hodgkin-Lymphome die Polychemotherapie der Monotherapie überlegen ist (13). Das COOP-Schema mit einer Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison gilt in Fällen mit niedrigem Malignitätsgrad als die herausragendste Behandlungsform. Durch den zusätzlichen Einsatz von Bleomycinum und Adriamycin wurden die therapeutischen Möglichkeiten bei den Nicht-Hodgkin-Lymphomen mit höherem Malignitätsgrad wesentlich bereichert, das "erweiterte" COOP-Schema mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison sowie das ABP-Schema mit Adriamycin, Bleomycinum und Prednison und gegebenenfalls noch das CHOP-Schema mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison zeigt den derzeitigen Stand der Kombinationstherapie von Non-Hodgkin-Lymphomen. Es liegen jedoch derzeit keine ausreichenden Ergebnisse vor, die eine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas beweisen könnten (27).

Therapie des Bronchialkarzinoms mit Adriamycin

Aufgrund seiner außergewöhnlichen Verbreitung stellt die Therapie des Bronchialkarzinoms eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Bronchialkarzinome sind bei Männern im Bereich der Karzinomerkrankungen die häufigste Todesursache und auch bei Frauen durch eine rasche Zunahme gekennzeichnet. Als wesentlich prognostischer Faktor gilt die histologische Zuordnung, wobei sich die meisten Erkrankungen auf die folgenden 4 Gruppen verteilen:

1. Plattenepithelkarzinome mit etwa 40 % der Erkrankungen
2. kleinzellige Karzinome mit etwa 15 - 30 % der Erkrankungen
3. großzellige Karzinome mit einer Häufigkeit von etwa 20 %
4. Adenokarzinome mit etwa 10 % der Erkrankungen

Die Therapie richtet sich ebenso nach dem biologischen Verhalten der Bronchialkarzinome. Plattenepithelkarzinome sind beispielsweise häufig resezierbar, die Fernmetastasierung ist selten, die 5-Jahres-Überlebenschance ist beim Plattenepithelkarzinom besser als für alle übrigen histologisch verschiedenen Bronchialkarzinome. Andererseits hat zum Beispiel das kleinzellige Bronchialkarzinom einen lymphomähnlichen Charakter, ist gekennzeichnet durch eine rasche Progression und frühzeitige Fernmetastasierung und Generalisation bei einer extrem niedrigen 5-Jahres-Überlebenszeit. Weiterhin gilt das kleinzellige Bronchialkarzinom als besonders chemotherapie- und strahlensensibel, es versteht sich deshalb fast von selbst, daß bei der Chemotherapie des Plattenepithelkarzinoms ein anderes Konzept einzuschlagen ist als beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (64).

Der histologische Bau des Bronchialkarzinoms hat somit einen entscheidenden Einfluß auf den Therapieerfolg. Beim Bronchialkarzinom sind die Erfahrungen in Bezug auf die Chemotherapie mit der Monotherapie besonders groß. Schon im Jahre 1972 wurde über bisherige Ergebnisse einer Monotherapie mit Adriamycin berichtet. Das Plattenepithelkarzinom, welches den

häufigsten Zelltyp beim Bronchialkarzinom darstellt, reagierte bei 35 % der behandelten Patienten mit einem Ansprechen des Tumors auf diese Monochemotherapie; bei 20 % der behandelten Patienten zeigte sich eine objektive Tumorrückbildung (44). Eine weitere Untersuchung aus dem gleichen Jahr ergab Teilremissionen von etwa 30 % ohne Rücksicht auf den histologischen Typ des Bronchialkarzinoms (44). Aus den wenigen bisher vorliegenden prospektiven, kontrollierten Studien einer Monotherapie beim Bronchialkarzinom läßt sich ein signifikanter lebensverlängernder Effekt dieser Therapieform nicht belegen. Palliative Wirkungen der Monochemotherapie sind hingegen unbestritten. Insgesamt sind die Ergebnisse der Monotherapie also enttäuschend. Es lag somit nahe, Kombinationsschemata bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms anzuwenden (25).

Die ersten Versuche einer Kombinationstherapie beim Bronchialkarzinom gründeten sich auf die guten Erfahrungen, die bei Kombinationstherapien der akuten lymphatischen Leukämie und besonders der malignen Lymphome gemacht worden waren. Schon im Jahre 1968 wurde in der Schweiz (14) ein Kombinationsschema für Bronchialkarzinome entwickelt, das die Zytostatika Procarbazin, Amethopterin, Vincristin und Cyclophosphamid enthielt, also 4 Zytostatika mit unterschiedlichem zellulären Wirkungsmechanismus und differentem Angriff im Zellzyklus. Es wurde insgesamt eine partielle Remission von 26 % aller - ohne Rücksicht auf die histologische Form des Bronchialkarzinoms - behandelten Bronchialkarzinome erreicht. Das kleinzellige Bronchialkarzinom sprach in der Kombinationstherapie am besten an (56).

Nach der klinischen Erprobung wurde Adriamycin bald in die verschiedenen bestehenden Kombinationsschemata für Bronchialkarzinome eingeführt. Für kleinzellige Bronchialkarzinome bestand schon das COMB-Schema, das von BODEY und Mitarbeitern entwickelt wurde und eine Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin, Methyl-CCNU und Bleomycinum beinhaltete. Dieses COMB-Schema wurde in der Folgezeit nun dadurch verbessert, daß anstelle von Methyl-CCNU Adriamycin eingesetzt

wurde, es entstand das heute noch wegweisende BACO-Schema. Die erzielten Remissionsquoten lagen zwischen 30 und 40 % (56). Es profitierten wie erwartet besonders die kleinzelligen Bronchialkarzinome bei der Erzielung der vorerwähnten Remissionsquoten. Die Polychemotherapie ist der Monotherapie somit bei allen histologischen Formen überlegen (14).

Die Überlegungen bei der Abwandlung des bewährten BACO-Schemas gehen dahin, Bleomycinum wegen seiner Interferenzen mit der Radiotherapie und seiner geringen monotherapeutischen Wirksamkeit aus dem Behandlungsplan zu entfernen (64). Beim Einsatz einer Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Adriamycin (von HOLOYE und Mitarbeitern als ACO-Schema beschrieben) sind Vollremissionen von 40 % bei einem Gesamtansprechen von 71 % der diagnostizierten Bronchialkarzinome erreicht worden, eine prophylaktische Schädelbestrahlung scheint insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom unerlässlich zu sein (zitiert nach SEEBER: "Zur kombinierten Chemotherapie kleinzelliger Bronchialkarzinome" Neue Möglichkeiten der Chemotherapie - Round table Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977, Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 1978 S. 211 - 218).

1976 wurde ein weiteres Chemotherapieprogramm für kleinzellige Bronchialkarzinome, bestehend aus einer Kombination von Vincristin, Cyclophosphamid und Adriamycin, von JOHNSON et al. vorgestellt. Es unterscheidet sich von den bisherigen vorgelegten Protokollen dadurch, daß die Chemotherapie anfangs sehr aggressiv durchgeführt wird, wobei der Zeitabstand der einzelnen Kurse ausschließlich von der Knochenmarkstoxizität bestimmt wird.

Die Therapie insbesondere des kleinzelligen Bronchialkarzinoms scheint dahin zu gehen, daß die Initialdosen der Zytostatika anfangs aggressiv gegeben werden müssen, da das Erzielen einer klinischen Vollremission die Überlebenszeit signifikant beeinflusst (64). Eine Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie ist einer alleinigen Chemotherapie wahrscheinlich vorzuziehen, eine prophylaktische Schädel-

bestrahlung vermag Hirnmetastasen zu verzögern oder auch teilweise zu verhindern (64). Insgesamt gesehen scheint somit der Fortschritt bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms langsam weiter vorwärts zu gehen (64).

Therapie der malignen Hodentumoren mit Adriamycin

Maligne Hodentumoren sind selten, 1 % aller Karzinome bei Männern fallen auf diese Tumorart (5). Allerdings scheint die Inzidenz zuzunehmen, zumal sich die Mortalität an Hodenkarzinomen an einigen Orten in der Welt schon innerhalb der vergangenen 30 Jahre verdoppelt hat. Betroffen sind vorwiegend junge Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren. Die malignen Hodentumoren werden in vier Gruppen eingeteilt:

1. der eigentliche Keimzelltumor
2. Tumoren des spezialisierten Gonadenstromas
3. maligne Lymphome
4. Metastasen

95 % aller Hodentumoren fallen auf Tumoren der Gruppe 1, die eigentlichen Keimzelltumoren. Für die histologische Subklassifizierung dieser Gruppe steht u.a. das Einteilungsschema der WHO zur Verfügung. Diese Klassifikation gliedert sich nach folgenden Gruppen:

1. Seminom, spermatozystisches Seminom
2. Teratom, reif und unreif
3. Teratom mit maligner Transformation, Teratom und embryonales Karzinom
4. embryonales Karzinom (adulte Typ) und Polyembryon
5. Chorionkarzinom mit anderen Keimzelltumoren

Von der ersten zur letzten Gruppe nimmt die Enddifferenzierung und damit die Malignität und die Verschlechterung der Prognose zu. Außer der histologischen Klassifizierung ist die Stadieneinteilung der Erkrankung, d.h. die Ermittlung der Ausbreitung des Tumors, Voraussetzung für die einzuleitende Therapie. Hier hat sich fast ausschließlich das TNM-System durchgesetzt, das hinsichtlich Ausbreitung von Primärtumor, Lymphknotenbefall und Auftreten von Fernmetastasen erschöpfende Auskünfte geben kann. Neben der primären chirurgischen Therapie (Semikastratio) und obligaten Radiotherapie (vornehmlich beim Seminom, das ein ausgesprochen strahlensensibler Tumor ist) hat die chemotherapeutische Behandlung immer mehr an Bedeutung gewonnen. Wie auch

bei der Behandlung anderer maligner Tumoren, haben sich auch bei der Behandlung der malignen Hodenteratome Kombinationen von Zytostatika als der Monotherapie überlegen erwiesen. Schon im Jahre 1960 haben LI und Mitarbeiter eine Dreierkombination von Actinomycin-D, Amethopterin und Chlorambucil eingeführt. Nach Einführung des Adriamycins brachte eine Kombination von Bleomycinum, Vincristin und Adriamycin einen erheblichen Anstieg der Vollremissionen, so berichteten BURGESS und SEEGER (17, 65) von Remissionsraten von 28 bzw. 35 %. Ein weiterer wesentlicher Fortschritt wurde mit dem VB-III-Schema von SAMUELS und Mitarbeitern erbracht, die mit einer Kombination von Vinblastin und Bleomycinum insbesondere einen weitgehenden Rückgang von Lungenmetastasen verzeichnen konnten (62). Weitere Kombinationen sind erprobt worden oder stehen noch in klinischer Erprobung; da sie aber alle ohne Adriamycin aufgebaut worden sind, ist eine weitere Behandlung in diesem Rahmen nicht von Interesse. Weitreichende Therapieergebnisse gegenüber den bisherigen Kombinationstherapien konnten - von Einzelfällen abgesehen - nicht erreicht werden (55).

Neueste Behandlungsschemata streben kombinierte Therapiekonzepte mit allen drei Modalitäten - Operation, Bestrahlung und Zytostatika - an. Neben der Orchiektomie und einer radikalen Lymphadenektomie wird bereits intraoperativ mit der Gabe von Actinomycin-D begonnen, nach 3 Monaten wird eine Vinblastin-Bleomycinum-Kur durchgeführt, um dann für 2 Jahre in vierteljährlichen Abständen wiederholt zu werden. Dieses SKINNER-Schema schränkt die Strahlentherapie zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie etwas ein, ist aber wegen der Bleomycinum-Nebenwirkungen nicht völlig risikolos (67).

Die derzeitigen Bemühungen hinsichtlich einer Neuentwicklung von Kombinationsschemata bzw. Veränderung der bestehenden Schemata bei der Behandlung von malignen Hodentumoren gehen in Richtung einer zytostatischen Initialtherapie, die teilweise schon intraoperativ verabfolgt wird, sowie der Ausweitung chirurgischer Möglichkeiten, z.B. der Lymphknotendissektion und der Keilresektion von einzelnen Lungenmetastasen (55).

Therapie der Knochensarkome mit Adriamycin

Die Knochensarkome gehören zu den relativ seltenen Geschwülsten, sind aber mit hoher Malignität behaftet. Es handelt sich vornehmlich um Erkrankungen von Jugendlichen oder Patienten im mittleren Lebensalter. Die histologische Klassifizierung erfolgt nach dem Anteil des neoplastisch veränderten Stützgewebes, welches den Hauptanteil des Tumors ausmacht. Kennzeichnend ist ein rasch progredienter Verlauf nach erfolgter Metastasierung, deutliche Unterschiede bestehen dagegen in der Prognose nach Primärbehandlung (55). Die Grundlage des therapeutischen Vorgehens ist nach bioptischer Sicherung des Tumors die Radikaloperation. Falls diese aus topographischen Gründen nicht möglich ist, ist die lokale Strahlentherapie auch noch heute indiziert. Lediglich beim Ewing-Sarkom wird bereits primär der befallene Knochen einer Hochvolttherapie mit 4000 - 8000 rad unterzogen. Dieser Behandlung folgt heute unmittelbar eine adjuvante Chemotherapie. Metastasierende Formen der Sarkome, gleich welcher Histologie, werden immer einer Chemotherapie unterzogen. Das eigentliche Problem der Sarkome, mit Ausnahme des Ewing-Sarkoms, ist ihre weitgehende Resistenz gegenüber Strahlen- und Chemotherapie. Das Ewing-Sarkom ist durch eine rasche Metastasierung gekennzeichnet, unter diesen Voraussetzungen ist die Chemotherapie das Therapiemittel der Wahl.

Bis zum Jahre 1970 galt das osteogene Sarkom als resistent gegenüber Zytostatika. Im Jahre 1971 konnte dann durch CORTES und Mitarbeiter eine vorübergehende Rückbildung von Fernmetastasen durch das Zytostatikum Adriamycin festgestellt werden (22). Auch durch Anwendung von Amethopterin in ultrahohen Dosen konnten Metastasen der Knochensarkome vorübergehend zum Verschwinden gebracht werden (60). Damit war erwiesen, daß diese Tumoren grundsätzlich durch Zytostatika beeinflußt werden können. Der nächste Schritt bestand dann in der konsequenten Anwendung der Chemotherapie unmittelbar nach Amputation einer tumorbehafteten Extremität mit Adriamycin als sogenannte adjuvante Chemotherapie nach CORTES u.a.

Mit zytostatischen Mehrfachkombinationen unter Einschluß von Adriamycin und/oder hochdosierten Amethopterin-Infusionen lassen sich kurzfristig ähnliche adjuvante Ergebnisse erzielen wie bei zytostatischen Monotherapien, jedoch sind die Endergebnisse auf längere Zeit gesehen nicht wesentlich besser (39).

Beim Ewing-Sarkom ist wegen der frühzeitigen hämatogenen Metastasierung ein chirurgischer Eingriff über die Probe-excision hinaus nicht gerechtfertigt. Die primäre Therapie besteht in der Bestrahlung des Tumors und gleichzeitig begonnener Polychemotherapie mit Zytostatika. Eine Kombinationstherapie besteht aus einer Zusammenstellung von Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin; es handelt sich hierbei um eine Langzeitbehandlung für ungefähr 2 Jahre (26).

Adriamycin-Therapie bei sonstigen Tumoren

Auf die Therapiekombinationen bei der Behandlung von weiteren zuvor nicht näher bezeichneten Tumoren kann in diesem Zusammenhang nur kurz eingegangen werden, weil das zur Auswertung vorliegende Material nur wenig aussagekräftige Ergebnisse liefert.

Neben dem Mammakarzinom sind die sogenannten gynäkologischen Tumoren bei der Frau bekanntlich die weitaus häufigsten malignen Tumoren. Das Ovarialkarzinom gilt dabei neben dem extrem seltenen Chorionkarzinom als Domäne der Chemotherapie; insbesondere dann, wenn es absolut inoperabel und weit ausgedehnt ist und andere Behandlungsmöglichkeiten als die Strahlentherapie nicht zur Verfügung stehen. Die bisher hauptsächlich verwendeten Zytostatika sind sowohl bei der Mono- als auch Polychemotherapie eingesetzt worden; Mittel der Wahl ist Cyclophosphamid als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit 5-Fluorouracil. Die Monotherapie mit Cyclophosphamid erzielte Remissionsquoten bis zu 60 %, während die Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil nur Remissionsquoten von knapp 30 % erreicht. Es scheint somit festzustehen, daß die Überlegenheit einer Kombinationstherapie über eine Chemotherapie bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms bis heute noch nicht bewiesen ist. Der Einsatz von Adriamycin, vornehmlich in Kombination mit Ifosfamid, steht derzeit noch im Anfangsstadium, ein aussagekräftiges Ergebnis über die Wirksamkeit dieses Kombinationsschemas dürfte erst in den nächsten Jahren erwartet werden können. Bei 9 bis 11 Patientinnen mit rezidivierenden oder progredienten Ovarialkarzinomen ist Adriamycin eingesetzt worden. Eine deutliche Remission konnte nicht beobachtet werden (57).

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) besteht die Therapie in der Gabe von Chlorambucil (Leukeran^R) (17); Cyclophosphamid ist praktisch gleichwertig, die Wirkung tritt etwas eher als bei Leukeran ein, eine Thrombopenie

wird häufig vermieden. Adriamycin ist bisher bei der zytostatischen Behandlung der CLL nicht eingesetzt worden (17).

Die zytostatische Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) erfolgt meist mit Myleran, bei Thrombopenie sollte stattdessen Cyclophosphamid oder Puri-Nethol eingesetzt werden (17).

Bei den Leukosen wird Daunomycin in verschiedenen Kombinationen eingesetzt; Adriamycin ist in diesen Fällen ebenfalls nicht verwendet worden (17).

Die zytostatische Behandlung des Wilms-Tumors beim Kleinkind scheint unter günstigen Voraussetzungen zu stehen. Da die alleinige Tumoresektion Heilungschancen unter 20 % aufweist, lag es nahe, die Überlebensrate durch zusätzliche Strahlentherapie zu steigern (72). Der Einsatz von Zytostatika hat zum Ziel, diese zur Zeit gültige Überlebensrate weiter zu steigern. Dabei stellt Adriamycin die wichtigste Ergänzung der zytostatisch wirksamen Substanzen dar. Es wird von einer 2-Jahres-Überlebensrate in den USA von 92 % aller an einem Wilms-Tumor erkrankten Kinder, die mit Actinomycin D und Vincristin behandelt wurden, berichtet. Daraus kann gefolgert werden, daß Adriamycin in weitere demnächst folgende Kombinationsschemata einbezogen werden sollte (72). Bei der Behandlung des Neuroblastoms, eines häufigen malignen Tumors des Kindes, ist dagegen eine einigermaßen erfolgreiche Behandlungskombination noch nicht gefunden. Trotz therapeutischer Wirksamkeit von Cyclophosphamid, Vincristin, Daunomycin und Adriamycin ist die Mortalität beim Neuroblastom in den letzten 20 Jahren praktisch gleich geblieben. Durch eine Kombination von Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin, Imidazolcarboxanid und Actinomycin D soll versucht werden, die Prognose beim Neuroblastom zu verbessern (72).

Die Nebenwirkungen von Adriamycin

Die Nebenwirkungen von Adriamycin sind vielfältig. Die Kardiotoxizität von Adriamycin ist spezifisch unter der Behandlung mit diesem Zytostatikum und bei weitem die wichtigste Nebenerscheinung. Die Kardiotoxizität von Adriamycin weist dabei zwei Formen auf, nämlich den Soforttyp und den Spättyp. Der Soforttyp besteht hauptsächlich in EKG-Veränderungen (supraventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Extrasystolen, Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle). Diese Veränderungen, die dosisunabhängig sind, treten meist in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung auf und sind reversibler Natur (47). Unter Umständen können diese Erscheinungen einen Abbruch oder Aufschub der Behandlung notwendig machen. Der Spättyp ist dosisabhängig und durch eine schnell progrediente Herzinsuffizienz mit cardialer- und Kreislauf-Dekompensation gekennzeichnet. Es kann zu fataler Kardiomyopathie kommen. Der fatale Verlauf kann auch ohne vorangehende EKG-Veränderungen auftreten (47). Die klinische Anwendung von Adriamycin hat mehrfach gezeigt, daß ein Überschreiten der Höchstdosis von 550 mg/m^2 Körperoberfläche wegen der Gefahr dieser kardiotoxischen Wirkungen riskant ist (19,47). In einer klinischen Studie von LEFRAK wurden die kardiotoxischen Wirkungen der Adriamycin-Therapie bei 60 Patienten mit weit fortgeschrittenen Malignomen untersucht. Dabei hatten 11 % der untersuchten Patienten vorübergehende EKG-Veränderungen. Weitere 3 % erlitten eine schwere Herzinsuffizienz. Von diesen Patienten starben 70 % innerhalb von drei Wochen, nachdem die Herzdekompensation eingesetzt hatte. Die Myocardopathie ist charakterisiert durch eine Abnahme der QRS-Spannung, eine schnell auftretende Dilatation des Herzens, ventrikuläre Insuffizienz und Nicht-Ansprechen auf inotrope Medikamente. Bei der Autopsie findet man im allgemeinen eine auffallende Verminderung von Herzmuskelzellen sowie eine Degeneration der verbliebenen Myocardzellen. Des weiteren werden ein Verlust der kontraktilen Substanz, Anschwellen der Mitochondrien und dichte Einschlüsse in den Mitochondrien festgestellt. Bei Patienten,

die weniger als 550 mg/m^2 Adriamycin erhalten hatten, trat nur einmal eine Herzinsuffizienz auf, wohingegen von Patienten, deren Adriamycin-Dosis diesen Wert überschritt, 30-mal häufiger von Herzinsuffizienz berichtet wurde (47).

Kinder scheinen eine höhere kumulative Dosis zu tolerieren. Es ist von Behandlungsergebnissen bei Kindern, die mehr als 495 mg/m^2 Körperfläche erhalten haben, berichtet worden (33). Aus diesen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß Kinder höhere Dosen als Erwachsene vertragen. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, daß eine parallel zu zytostatischer Behandlung durchgeführte Bestrahlung der Herzgegend die Anfälligkeit auf die durch Adriamycin bedingte Kardiotoxizität erhöht (33).

Viele Untersucher haben die Knochenmarkshemmung als weitere wichtige Nebenerscheinung der Therapie mit Adriamycin beschrieben. BENJAMIN et al. berichteten, daß eine Leukopenie den wesentlichen Effekt darstellt, während Thrombopenie und Anämie wesentlich seltener vorkommen (6). Der stärkste Abfall der Leukozyten und der Thrombozyten wird zwischen dem 10. und 15. Tag nach der Verabreichung beobachtet. Etwa 21 Tage nach der Verabreichung stellen sich die Normalwerte wieder ein. An gleicher Stelle wird berichtet, daß der Tiefpunkt der Leuko- und Thrombodepressionen bei Patienten mit Leukämie früher erscheint als bei Patienten mit soliden Tumoren (6).

Entzündungen der Mundschleimhaut stellen weiterhin eine häufige Nebenwirkung der Therapie mit Adriamycin dar. In der Literatur wird dargestellt, daß die Stomatitis mit schmerzempfindlicher Zunge oder buccaler Ulzeration zum Zeitpunkt des stärksten Leukozytenabfalls auftritt (29). Die Stomatitis ist offenbar dosisabhängig, dabei stehen Häufigkeit und Dosis zueinander in einem direkten Verhältnis (52). Patienten, denen 90 mg/m^2 pro Kurs verabreicht worden sind, leiden öfters unter dieser Nebenwirkung als solche, die $60 - 75 \text{ mg/m}^2$ pro Kurs erhielten. Auch waren Inzidenz und Schwere der Stomatitis mit der höheren Dosis

(90 mg/m² und mehr) bei den folgenden Kursen erhöht. Offenbar spielt für die Häufigkeit der Stomatitis auch die Leberfunktion des betreffenden Patienten eine Rolle. Bei Patienten mit normaler Leberfunktion traten derartige Krankheitsbilder selten in Erscheinung, bei gestörter Leberfunktion betrug die Inzidenz 38 % (53). Unter Beachtung der Dosisreduktion, wie sie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erfolgen muß, wurde keine Stomatitis mehr beobachtet.

Aloziepie als typische Nebenwirkung einer Therapie mit Adriamycin wird bei fast allen behandelten Patienten gesehen. Sie tritt zwischen der dritten und vierten Woche nach Behandlungsbeginn auf und hält noch mehrere Wochen nach Absetzen des Medikamentes an. Innerhalb von 2 - 5 Monaten kommt es dann zum vollständigen Nachwachsen der Haare (12). Die Aloziepie erstreckt sich auch meistens auf den Bartwuchs. Ferner sind schwere Fälle von totalem Haarausfall einschließlich der Gesichts-, Axillär- und Schambehaarung berichtet worden (19).

Bei der Behandlung mit den meisten bekannten Zytostatika, so auch unter der Therapie mit Adriamycin, können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerz vorkommen. In den meisten Fällen, in denen über gastrointestinale Beschwerden berichtet worden ist, wurden diese bei etwa 50 % der behandelten Patienten gesehen. Übereinstimmend wird von einem milden bis mäßigen Verlauf berichtet (23, 12, 19).

Fieber kann in Verbindung mit einer Infektion auftreten und zwar oft gleichzeitig mit der maximalen Knochenmarkshemmung. Dies ist jedoch für Adriamycin nicht spezifisch, da Fieber allgemein mit der Anwendung knochenmarkshemmender Zytostatika vorkommen kann (69).

Schließlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß Adriamycin nur bei sicherer intravasaler Injektion intravenös appliziert werden darf, da es - paravenös gespritzt - zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis führt. Es darf nur langsam in einer Konzentration von 2 mg/ml innerhalb von

2 - 3 Minuten verabreicht werden, eine Verabreichung als Tropfinfusion, intramuskulär oder intrathekal muß auf alle Fälle vermieden werden. In ungünstigsten Fällen kann die unabsichtliche paravenöse Applikation von der chirurgischen Ausräumung der entstandenen Nekrosen bis zur Amputation der betroffenen Gliedmaßen führen (58). Die intraarterielle Anwendung von Adriamycin ist ebenfalls grundsätzlich möglich. Entsprechende Untersuchungen hierüber liegen vor (58, 53). So wurden bei einem Stachelzellkarzinom der Zunge nach Perfusionstherapie weitflächige Nekrosen beobachtet, was als einwandfreies Anzeichen für das Ansprechen des Tumors zu deuten ist. Beim Übergangszellkarzinom der Blase wurde in einem Fall eine mäßige Tumorremission beobachtet, in einem weiteren Fall konnte bei einem Retikulosarkom der Leber eine Remission von 50 % beobachtet werden. Dieser Anfangserfolg konnte durch Weiterbehandlung mit systemischer i.v.-Verabreichung in eine komplette Remission umgewandelt werden (58).

Als wichtigste toxische Erscheinung muß in einem Fall von einer äußerst schmerzhaften Arteriitis der katheterisierten Lingualarterie während der Infusion berichtet werden. Eine Unterbrechung der Behandlung konnte nicht verantwortet werden. Die allgemeinen toxischen Symptome waren insgesamt gesehen aber weniger ausgeprägt als die unter systemischer Applikation üblicherweise beobachteten bekannten Nebenwirkungen. Mit der intraarteriellen Anwendung von Adriamycin konnten am besten Kopf- und Halstumoren sowie das undifferenzierte Retikulosarkom der Leber therapiert werden. Beim Melanom sowie bei Leber- und Beckenmetastasen wurde durch die intraarterielle Anwendung von Adriamycin nur eine geringe Besserung erreicht (58).

Bei der Behandlung eines rasch wachsenden Malignoms konnte Adriamycin durch eine prolongierte arterielle Perfusion mit einer Konzentration von 0,3 mg/kg Körpergewicht/pro Tag als potente wachstumshemmende Substanz für die Remissionsinduktion angewendet werden (58).

Aus den zuvor geschilderten Beobachtungen sollte deshalb in geeigneten Fällen mit überlegt werden, ob Adriamycin in der speziellen Anwendungsform der intraarteriellen Verabfolgung eingesetzt werden kann.

Methodik

In die vorliegende Auswertung wurden insgesamt 112 Patienten einbezogen, die in der Zeit vom Juni 1973 bis Juni 1977 entweder in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Münster oder in anderen Krankenhäusern - nämlich dem Clemenshospital Münster und dem Stadt- und Kreiskrankenhaus Nordhorn - mit Adriamycin behandelt worden sind. Herrn Prof. Dr. med. E. Schürmeyer, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin des Clemenshospitals Münster und Herrn Prof. Dr. med. Portheine, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin des Stadt- und Kreiskrankenhauses Nordhorn sei auch an dieser Stelle nochmals für die Erlaubnis gedankt, daß die entsprechenden Krankenunterlagen zur Auswertung herangezogen werden durften.

Jeder Patient war an einem histologisch gesicherten malignen Tumor erkrankt und dabei während der Erkrankung mindestens einmal mit Adriamycin behandelt worden. Während der Behandlung wurden insbesondere die jeweils eingesetzten Mengen an Adriamycin sorgfältig registriert und überwacht. Die Patienten wurden außerdem einer fortlaufenden Kontrolle der wichtigsten Laborwerte unterworfen. Schließlich ist auch sorgfältig das Kombinationsschema festgehalten worden, mit dem die einzelnen Patienten jeweils behandelt werden konnten.

Von den der Auswertung zugeführten Patienten sind 52 Männer und 60 Frauen. Sämtliche Diagnosen, auf die sich die Tumorerkrankungen beziehen, sind histologisch gesichert bis auf einen Fall, wo eine genaue histologische Abklärung der Tumorerkrankung einer Patientin wegen eines langjährigen Auslandsaufenthaltes in Brasilien einerseits technisch nicht möglich war und andererseits wegen fehlender medizinischer Diagnoseeinrichtungen nicht durchgeführt werden konnte. Aus der nachfolgenden Übersicht 3 ist die Aufschlüsselung der 112 erkrankten Tumorpatienten auf die histologisch gesicherte Tumorart ersichtlich.

Die Therapie mit dem Zytostatikum Adriamycin (ADR), entweder innerhalb einer Monotherapie eingesetzt oder in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Polychemotherapie, war in allen vorliegenden Fällen indiziert, weil sämtliche anderen Möglichkeiten der Tumorthherapie wie Operation und Strahlentherapie ausgeschöpft waren oder die Metastasierung bereits soweit vorgeschritten war, daß eine andere Therapie als der Einsatz von Zytostatika nicht in Betracht kam.

Bei der Beurteilung der Therapieergebnisse kann der Vorschlag von HARTMANN, TSCHÄTSCH und LUTZ (38) eine Hilfe geben; hierzu muß im einzelnen festgehalten werden:

1. Eine Heilung liegt vor, wenn sowohl objektiv als auch subjektiv ein Verschwinden sämtlicher Krankheitszeichen erreicht wird;
2. eine deutliche Besserung ist gegeben, wenn eine merkliche Rückbildung von Tumor und Metastasen festgestellt und gleichzeitig ein subjektives Wohlbefinden vom Patienten angegeben wird;
3. eine mäßige Besserung liegt vor, wenn die objektive Besserung gering ist (z.B. Abnahme einer Dyspnoe bei einem Mediastinaltumor), aber hinsichtlich des subjektiven Befindens als auch des Ernährungszustandes eine Besserung festgestellt werden kann;
4. keine Besserung bedeutet: Nichtansprechen auf die Therapie.

Bei der Beurteilung einer objektiven Besserung gelten vornehmlich das Verschwinden oder zumindest Kleinerwerden von Tumoren, das Verschwinden der tastbaren Lymphknoten sowie die Beseitigung von Atemnot und Einflußstauungen als die hauptsächlichsten Kriterien.

Für die Aufstellung der persönlichen Daten im Vergleich der einzelnen Patienten zueinander mußten zwangsläufig gleichwertige Bewertungskriterien zugrunde gelegt werden; die wichtigsten Merkmale sind deshalb einheitlich wie folgt festgelegt worden:

- a) Das Alter der Patienten wurde als Alter vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (erste histologische Sicherung des malignen Tumors) registriert;
- b) der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem erstmaligen Einsatz von Adriamycin ermittelt.
- c) Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen dem Tag des ersten Adriamycineinsatzes und dem Zeitpunkt des Todes jedes einzelnen Patienten festgelegt.

Übersicht 3: Aufteilung der mit Adriamycin behandelten
112 Tumorpationen auf die jeweilige Art
des Tumors

Lfd. Nr.	Art des Karzinoms	Anzahl der Fälle	%-Satz der Gesamtzahl
1	Mammakarzinom	40	35,8
2	Lymphome (Hodgkin- Lymphome und Non-Hodgkin- Lymphome)	26	23,2
3	Bronchialkarzinom	8	7,1
4	maligne Hodentumoren	8	7,1
5	unbekannte Primärtumoren	6	5,4
6	bösartige Knochentumoren	6	5,4
7	Plasmozytom (M. Kahler)	4	3,6
8	Tumoren im Mediastinal- bereich (ohne Bronchial- und Pleuratumoren)	2	1,8
9	Karzinome im HNO-Bereich	2	1,8
10	Leukämien (akute myeloti- sche Leukämie, chronische lymphatische Leukämie)	2	1,8
11	doppelt entstandene Karzi- nome, d.h. histologisch voneinander unabhängige Karzinome	2	1,8
12	Hämangiosarkom	1	0,9
13	sonstige einzelne Sonder- formen (primäres Leberzell- karzinom, Karzinom der NNR, Ovarialkarzinom, Karzinom der Harnblase)	5	4,3

Gesamt: 112 Fälle 100 %

=====

Die Monotherapie mit Adriamycin

Die Monotherapie mit Adriamycin ist von allen in Betracht stehenden 112 Patienten nur bei 4 Patienten durchgeführt worden, es ergaben sich dabei insgesamt 8 verschieden lange Behandlungsperioden beim Einsatz von Adriamycin als Monozytostatikum. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Hinweis auf die personenbezogenen medizinischen Daten, die unter dem Einfluß der Monotherapie mit Adriamycin entstanden sind.

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter in Jahren	Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zum ersten Adriamycineinsatz	Überlebenszeit
1	Z.M. männlich	74	sofort nach Beginn der Erkrankung	1 Monat
2	W.U. *) männlich	16	12 Monate	11 Monate
3	Z.E. weiblich	60	30 Monate	5 Monate
4	T.J. männlich	24	1 Monat	2 Monate

*) N.B.: Der Patient lebte noch an dem Tag, zu dem die Datensammlung zu dieser Arbeit abgeschlossen werden mußte (31. Juli 1977).

Zur Vorbehandlung der 4 Patienten ist festzustellen, daß bei dem Patienten Nr. 4 keine Vorbehandlung stattgefunden hat, bei der Patientin Nr. 3 war bereits vor Einsatz des Adriamycins eine Vorbehandlung durch Operation, Strahlentherapie und andere Zytostatika durchgeführt worden, Patient Nr. 2 war mit Bestrahlung und Zytostatika (ohne Adriamycin) vorbehandelt worden und Patient Nr. 1 hatte lediglich eine Vorbehandlung mit anderen Zytostatika erfahren.

An weiteren Diagnosen neben den bereits diagnostizierten Tumoren konnten ausgedehnter Metastasenbefall verschiedener Körperorgane (Patient Nr. 1), Ulcus duodeni und Diabetes mellitus (Patienten Nr. 3 und 4) festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle Nr. 4 gibt eine Übersicht über die Art des Tumors, die Dauer der Dosierung von Adriamycin sowie den Einsatz von Glucocorticoiden sowie die subjektiven und objektiven Beschwerdebilder der Patienten.

Tabelle 4: Diagnose, Behandlungsdauer und Anzahl der Adriamycinstöße sowie Dosis an Adriamycin und Glucocorticoiden und festgestellte subjektive und objektive Beschwerdebilder bei den 4 mit Adriamycin als Monotherapie behandelten Patienten

Lfd. Nr.	Diagnose	Dauer der Behandlung in Wochen/ Anzahl der Adriamycin- stöße	Durchschnittliche Dosis mg Adria- mycin	Gesamtdosis mg Adria- mycin	Gesamtdosis mg/m ²	Glucocorticoide Gesamt- menge in mg	subjektive u. objektive Beschwerden	subjektive u. objektive Beschwerden
1	unbekannter Primärtumor	2 / 1	60	60	30,7	keine	Halschmerzen, Kloßgefühl im Hals, Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in die rechte Schulter	subjektive u. objektive Besserung d. Beschwerden nein 40
2	Osteosarkom	4 / 4	60	240	20,1	keine	schmerzhafte Bewegungs-einschränkung d. re. Beines	ja
3	Plasmozytom-IgG	3 / 1	20	20	13,2	keine	komp. Niereninsuffizienz	ja
4	primäres Leberzellkarzinom	5 / 2	40	80	22,8	408 mg DEC	heftige Rückenschmerzen, Ausstrahlung in die re. Schulter u. den re. Oberbauch	ja

Therapieergebnisse bei der Monotherapie mit Adriamycin

Von den 4 ausschließlich mit Adriamycin zytostatisch behandelten Patienten ist die Krankengeschichte (Entstehung und Verlauf der Tumorerkrankung) des Patienten W.U. (Patient Nr. 2) besonders beeindruckend. Der Patient, geboren am 3.5.1959, bekam im Sommer 1974 plötzlich starke Schmerzen im Knie, die der Hausarzt zunächst nur als Wachstumsstörungen ansah und symptomatisch behandelte. Im Februar 1975 trat eine Verschlechterung des Beschwerdebildes auf, die Vorstellung bei einem Orthopäden ergab die röntgenologische Bestätigung eines Knochentumors. Im Mai 1975 wurde eine Ablatio des linken Beines und linken Oberschenkels durchgeführt, der postoperative Verlauf war unauffällig. Der Patient wurde anschließend prothetisch versorgt, im Juni 1975 begann die zytostatische Nachbehandlung. Da bei der bekannten Histologie des Tumors (Osteosarkom) in 80 % der Fälle im Laufe der nächsten Jahre mit Fernmetastasierung in die Lungen gerechnet werden mußte, entschloß man sich zur Durchführung eines zytostatischen Schemas nach Jaffe, weil damit nach bisheriger Literaturangabe die Metastasierungsrate auf etwa 20 % gesenkt werden konnte. (41) Das zytostatische Schema nach Jaffe beinhaltete die Zytostatika Amethopterin und Vincristin sowie Leucovorin. Der Patient vertrug zunächst die jeweiligen applizierten Medikamente ausgezeichnet, subjektive Beschwerden wurden nicht angegeben. Mitte Juli 1976 bekam der Patient jedoch starke Schmerzen im Bereich des rechten Hüftgelenks mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung. Röntgenologisch wurde eine osteoplastische Knochenmetastasierung diagnostiziert. Daraufhin entschloß man sich zu einer Bestrahlungstherapie in Verbindung mit der Injektion von Adriamycin. Nach der Behandlung trat ein deutlicher Rückgang der Schmerzen ein, auch röntgenologisch wurde ein Rückgang der osteoplastischen Veränderungen festgestellt. Im September 1976 konnten jedoch deutliche Rundherde in beiden Lungen festgestellt werden, die sich jedoch nach Bestrahlung und Adriamycinbehandlung wieder zurückbildeten.

Der Patient ist dann im weiteren Krankheitsverlauf einem auswärtigen Behandlungszentrum zugeführt worden, eine weitere Beobachtung des Krankheitsbildes bei diesem Patienten und die Beurteilung eines möglichen Behandlungserfolges mit Adriamycin als Monozytostatikum konnte deshalb nicht durchgeführt werden.

Aus vereinzelt von auswärts eingetroffenen und lediglich nachrichtlich mitgeteilten Arztbriefen ist zu entnehmen, daß im Verlauf der weiteren Behandlung teilweise sowohl eine objektive als auch subjektive Besserung der seinerzeit festgestellten Beschwerden erreicht werden konnte. Der Patient lebte noch beim Abschluß der Datensammlung am 31. Juli 1977.

Über die Nebenwirkungen wird zusammenfassend in einem gesonderten Kapitel später berichtet werden.

Adriamycin in der Kombinationstherapie beim Mammakarzinom

In der Zeit von Juni 1973 bis Juni 1977 wurden insgesamt 40 Patientinnen, die an Mammakarzinom erkrankt waren, mit einer Adriamycin-Kombinationstherapie behandelt. Die Übersicht 5 gibt Auskunft über Name der in Betracht stehenden Patientinnen sowie das histologische Ergebnis der Karzinomerkrankung. Aus der Tabelle 6 sind die jeweilige Art der Kombinationsbehandlung und die Anzahl der nach einem jeweilig bestimmten Kombinationsschema behandelten Patientinnen ersichtlich.

Die Altersverteilung der 40 Patienten, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, ist aus der Tabelle 7 zu entnehmen. Diese Übersicht 7 bestätigt die allgemein bekannte Tatsache, daß die Mammakarzinome am häufigsten in einem Altersbereich von 41 - 55 Jahren beobachtet werden. Es fällt auch auf, daß 57,5 % aller an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen ein Alter von 41 bis 55 Jahren bei Krankheitsbeginn aufwiesen.

Der Zeitpunkt des ersten Adriamycineinsatzes, errechnet vom Tag der histologischen Sicherung des Karzinoms bis zum Tag der ersten Adriamycinbehandlung, ist in der Übersicht 8 dargestellt. Im vorliegenden Fall wurde bei 23,1 % aller an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen erstmals innerhalb eines Jahres nach der Karzinomerkrankung mit dem Einsatz von Adriamycin-Kombinationen begonnen. Bei 43,5 % aller Patienten wurde Adriamycin sogar erst 1 - 3 Jahre nach der Karzinomerkrankung zur Therapie verwendet.

Schließlich ist aus der Übersicht 9 zu entnehmen, wie hoch die Überlebenszeiten angegeben werden können, bezogen vom Tag der ersten Adriamycinbehandlung bis zum Tod der Patientinnen. Von den behandelten 40 Patientinnen leben noch bei Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung (Stichtag 31. Juli 1977) insgesamt 15 Patientinnen, das sind 37,5 % aller an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen. Eine Überlebenszeit von 10 - 20 Monaten nach dem ADR-Einsatz konnte

bei weiteren 35 % aller Gesamtpatienten erreicht werden. Der Zeitpunkt der histologischen Sicherung des Mammakarzinoms bei diesen Patientinnen ist jeweils aus der Tabelle 10 zu entnehmen. Es steht aufgrund dieser gesammelten Daten fest, daß mit Einsatz von Adriamycin relativ spät vor allem bei solchen Patientinnen begonnen wurde, die erst im Jahre 1974 oder 1975 an Mammakarzinom erkrankten; das sind 73,3 % aller Gesamtpatienten.

Von den 40 behandelten Patientinnen sind die Erkrankungen bei 39 Patientinnen (= 97,5 % aller Erkrankten) histologisch gesichert worden. Bei einer Patientin war die histologische Sicherung wegen eines langjährigen Auslandsaufenthaltes sowie mangelnder technischer und medizinischer Voraussetzungen dort nicht möglich gewesen.

Die Art der jeweiligen Vorbehandlung vor dem Einsatz von Adriamycin ist in Übersicht 11 aufgeführt. Daraus ergibt sich, daß über die Hälfte der an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen lediglich mit Operation und Bestrahlung vorbehandelt worden sind, der zusätzliche Einsatz von anderen Zytostatika als Adriamycin wurde bei 35 % aller Gesamtpatienten beobachtet. Die Indikation zum Einsatz von Adriamycin war gegeben, da neben dem Primärtumor bei allen Patientinnen Fernmetastasen vorlagen, die weder chirurgisch noch strahlentherapeutisch wirksam weiterbehandelt werden konnten. Fernmetastasen lagen überwiegend in Lunge und Pleura, im Knochensystem und in der Leber vor. Deutlich weniger betroffen waren die Haut und die Genitalien. In nicht unerheblichem Umfang sind durch die Fernmetastasierung des primären Mammakarzinoms gleichzeitig mehrere Körperorgane betroffen gewesen.

Bei der eingehenden körperlichen Untersuchung und Anamneseerhebung der Patienten wurden weitere pathologische Befunde festgestellt; diese erstreckten sich im wesentlichen auf Herz- und Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus, Lungen- und Pleuraerkrankungen sowie in weniger großem Umfang auf Anämien, Herpes zoster und psychiatrische Erkrankungen.

Die Diagnosestellung der Fernmetastasen erfolgte histologisch in 7 Fällen (= 17,5 % aller Erkrankten), bei den restlichen 33 Fällen (= 82,5 % aller Erkrankten) lediglich röntgenologisch.

Adriamycin in der Kombination mit anderen Zytostatika wurde bei den 40 in Betracht stehenden Patienten mit insgesamt 308 Injektionen appliziert. Von diesen 308 Gesamtinjektionen entfallen auf die folgenden Kombinationen die nachstehenden Einzelmengen:

Art der Kom- bination	ADR VEL IX	ADR VEL IX HOL	ADR IX DEC	ADR IX HOL VEL BLE DEC	ADR VEL HOL	ADR MET END	ADR HOL MET END	ADR VEL	ADR BLE DEC	Ge- sam
Anzahl der In- jektio- nen	131	85	59	14	8	6	2	2	1	308
%-Sätze der Ge- samtin- jektionen	= 42,6 %	= 27,6 %	= 19,2 %	= 4,6 %	= 2,6 %	= 1,9 %	= 0,6 %	= 0,6 %	= 0,3 %	= 100 %

Aus dieser Tabelle ist somit zu ersehen, daß 70,2 % von den in Betracht stehenden 40 Patientinnen nach einem gleichbleibenden Behandlungsschema, bestehend aus ADR, VEL und IX sowie teilweiser Ergänzung mit HOL und DEC, behandelt worden sind.

Für die vorstehende Aufstellung wurde ein Abkürzungsverzeichnis verwendet, das auch bei den nachfolgenden Ausführungen und Erläuterungen uneingeschränkt Geltung besitzt:

Handelsname	Generic-Name	Abkürzung
Adriblastin	Adriamycin	ADR
Velbe	Vinblastin	VEL
Ixoten	Trofosfamid	IX
Holoxan	Ifosfamid	HOL
Methotrexat	Amethopterin	MET
Endoxan	Cyclophosphamid	END
Bleomycinum	Bleomycin	BLE
Decortin	Prednison	DEC

Übersicht 5: Die behandelten Fälle von Mammakarzinom

=====			
Lfd. Nr.	Name Fall- Nr.	Geb.- jahr	Diagnose
1	K.M Nr. 66	1922	kleinzelliges solides Ca
2	U.T. Nr. 82	1937	solides scirrhöses Ca
3	G.T. Nr. 83	1928	solides, nicht verhornen- des Ca
4	W.M. Nr. 84	1912	scirrhöses Ca
5	L.E. Nr. 87	1920	scirrhöses Ca
6	K.H. Nr. 89	1923	teils solides, teils scirrhöses Ca
7	P.M. Nr. 91	1933	Milchgangs-Ca (Ductus- thoracicus-Ca)
8	St.I. Nr. 92	1914	scirrhöses Ca
9	W.E. Nr. 93	1896	teils solides, teils scirrhöses Ca
10	G.-A.M Nr. 94	1934	teils solides, teils scirrhöses Ca
11	W.E. Nr. 97	1924	scirrhöses Ca
12	M.E. Nr. 99	1908	keine Histologie veran- laßt*)
13	M.L. Nr. 100	1913	scirrhöses Ca
14	D.F. Nr. 103	1923	teils solides, teils scirrhöses Ca
15	D.H. Nr. 104	1929	solide wachsendes Ca
16	T.G. Nr. 107	1923	undifferenziertes Ca der Mamma
17	T.H. Nr. 110	1917	scirrhöses Ca der Mamma
18	K.W. Nr. 112	1935	scirrhöses Ca
19	I.G. Nr. 1	1942	metastasierendes Mamma-Ca
20	N.G. Nr. 3	1934	Milchgangs-Ca (Ductus- thoracicus-Ca)

Lfd. Nr.	Name Fall-	Geb.- jahr	Diagnose
21	K.M. Nr. 4	1922	undifferenziertes Ca der Mamma
22	R.B. Nr. 42	1933	scirröhöses Ca
23	Sp.M. Nr. 61	1907	teils solides, teils scirröhöses Ca
24	B.K. Nr. 77	1933	Milchgangs-Ca (Ductus- thoracicus-Ca
25	E.G. Nr. 79	1918	Milchgangs-Ca (Ductus- thoracicus-Ca
26	J.G. Nr. 80	1928	Milchgangs-Ca (Ductus- thoracicus-Ca
27	V.A. Nr. 81	1914	vorwiegend solides Mamma-Ca
28	Sch.U. Nr. 95	1940	teils drüsig, teils scirröhöses Ca
29	N.E. Nr. 96	1930	Mamma-Ca
30	D.K. Nr. 98	1908	scirröhöses Ca
31	Sch.G. Nr. 101	1918	scirröhöses Ca
32	G.A. Nr. 102	1909	Mamma-Ca *)
33	B.M. Nr. 105	1905	solides Mamma-Ca
34	P.A. Nr. 108	1921	scirröhöses Ca
35	B.A. Nr. 26	1926	scirröhöses Ca
36	P.L. Nr. 39	1934	scirröhöses Ca
37	Sch.M. Nr. 109	1941	solides, teils scirröhöses Ca
38	Sch.H. Nr. 64	1919	ulcerierendes Ca
39	H.G. Nr. 111	1918	scirröhöses Ca
40	Kr.Ch. Nr. 106	1904	teils drüsig, teils scirröhöses Ca

*) Eine genaue Histologie konnte wegen eines langjährigen Auslandsaufenthaltes und mangelnder technischer und medizinischer Voraussetzungen dort nicht durchgeführt werden.

NB: Sämtliche unter lfd. Nr. 1 - 40 aufgeführten Patienten sind - von einer Ausnahme abgesehen (Pat. zu lfd.Nr. 14) - weiblichen Geschlechts.

Tabelle 6: Die Anwendung von Adriamycin in Kombination mit anderen Zytostatika beim Mammakarzinom

Kombinationsschemata:

Kombination Nr. 1	=	ADR, VEL, IX
Kombination Nr. 2	=	ADR, IX
Kombination Nr. 3	=	ADR, VEL, IX, HOL
Kombination Nr. 4	=	ADR, MET, END
Kombination Nr. 5	=	ADR, VEL, HOL
Kombination Nr. 6	=	ADR, IX, VEL, HOL
Kombination Nr. 7	=	ADR, MET, END, HOL
Kombination Nr. 8	=	ADR, VEL
Kombination Nr. 9	=	ADR, BLE

Nr. der Kombination	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Gesamt
Anzahl der Pat.	18	9 *)	7	1	1	1 *)	1	1	1 *)	40
%-Satz aller behandelten Pat.	= 45 %	= 22,5 %	= 17,5 %	= 2,5 %	= 2,5 %	= 2,5 %	= 2,5 %	= 2,5 %	= 2,5 %	= 100 %

*) Bei diesen Zytostatikakombinationen wurden in allen Fällen zusätzlich Glucocorticoide unterschiedlicher Dosierungen verwendet

Tabelle 7: Die Altersverteilung der Pat. mit Mammakarzinom

Erkrankungs- alter	30-35 J.	36-40 J.	41-45 J.	46-50 J.	51-55 J.	56-60 J.	61-65 J.	über 65 J.	Ges. sam
Anzahl der Erkrankten	4	3	7	7	9	2	3	4	39
%-Satz d. Ges.Pat.	10 %	7,5 %	17,5 %	17,5 %	22,5 %	5 %	7,5 %	10 %	100 %

Die Pat. zu lfd. Nr. 12 ist aus den schon vorerwähnten Gründen nicht mit erfaßt worden.

Tabelle 8: Der Zeitpunkt des ersten Adriamycineinsatzes
in Verbindung mit anderen Zytostatika nach
Feststellung der Karzinomerkrankung

Einsatz von ADR	sofort	bis zu 1. J.	1- 2 J.	2 - 3 J.	3 - 4 J.	über 5 J.	Gesamt
Anzahl der Fälle	1 =	9 =	4 =	13 =	3 =	9 =	39 =
%-Satz d. Gesamtpat.	2,6 %	23,1 %	10,2 %	33,3 %	7,7 %	23,1 %	100 %

Auch in dieser Tabelle ist die Patientin zu lfd. Nr. 12 aus
den bekannten Gründen nicht mit erfaßt worden.

Tabelle 9: Der Zeitverlauf der Adriamycinbehandlung in
Verbindung mit anderen Zytostatika

Zeitraum vom ersten Einsatz von ADR bis zum Tod der Pat.	bis zu 5 Mo- naten	5-10 Mo.	10-15 Mo.	15-20 Mo.	über 20 Mo. (per 31. 7.1977)	Gesamt
Anzahl d. Fälle	8 =	3 =	6 =	8 =	15 =	40 =
%-Satz der Gesamtpat.	20 %	7,5 %	15 %	20 %	37,5 %	100 %

Tabelle 10: Der Zeitpunkt der histologischen Sicherung des Mammakarzinoms bei den 15 Pat., die am 31.7.1977 bei Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung noch am Leben sind

Zeitpunkt der histologischen Sicherung	1963-1971	1973	1974	1975	ohne histol. Sicherung	Gesamt
Anzahl der Patienten	3 =	3 =	6 =	2 =	1 =	15 =
%-Satz der Gesamtpat.	20 %	20%	40%	13,3%	6,7 %	100 %

Tabelle 11: Die Art der Vorbehandlung vor Beginn der Adriamycintherapie in Kombination mit anderen Zytostatika

Art der Vorbehandlung	Operation + Strahlen	Operation + Strahl. + Zytostatika	Operation + Zytostatika	Zytostatika	keine Vorbeh.	Gesamt
Anzahl der Pat.	21 =	14 =	1 =	2 =	2 =	40 =
%-Satz der Gesamtpat.	52,5 %	35 %	2,5 %	5 %	5 %	100 %

Kombinationstherapie beim Mammakarzinom mit Adriamycin,
Vinblastin und Trofosfamid

Von den 40 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen sind insgesamt 18 Patienten (lfd. Nr. 1 - 18 der Übersicht 5) nach einem gleichen Kombinationsschema - bestehend aus Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid behandelt worden. Diesen 18 Patienten sind insgesamt 129 Adriamycininjektionen verabfolgt worden, die Anzahl aller Adriamycininjektionen am Einzelpatienten belief sich auf Mengen zwischen mindestens 1 und höchstens 16 intravenösen Verabfolgungen. Bei 16 Patienten (= 88,8 % aller nach dem gleichen Kombinationsschema behandelten Patienten) wurde die durchschnittliche Einzeldosis jeder Adriamycininjektion eines Patienten auf 40 mg festgesetzt, lediglich bei je 1 Patienten betrug die Einzeldosis 50 bzw. 60 mg (= jeweils 5,6 % der Gesamtpatienten, die nach dem gleichen Kombinationsschema behandelt worden sind). Bei der näheren Betrachtung dieser verabfolgten Einzelmengen fällt auf, daß bei 12 Patienten (= 66,7 % der Gesamtpatienten) zwischen 21 und 25 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche gespritzt worden sind, bei 2 Patienten (= 11,2 % der Gesamtpatienten) wurden lediglich 20 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche verabfolgt, bei 4 Patienten (= 22,1 % der Gesamtpatienten) betrug die injizierte Adriamycinmenge pro m^2 Körperoberfläche zwischen 26 und 28 mg. Höhere Einzelmengen sind in keinem Falle verabreicht worden. Bei keinem der 18 Patienten wurde die empfohlene Höchstgesamtmenge von $550 \text{ mg}/m^2$ Körperoberfläche überschritten, die verabfolgten Gesamtmengen beliefen sich auf Werte zwischen 40 mg und 391 mg Adriamycin. Hinsichtlich der Medikamentation von Vinblastin sind bei 11 Patienten (= 61,1 % der Gesamtpatienten) Mengen zwischen 10 und 60 mg verabfolgt worden, bei 4 Patienten (= 22,2 % der Gesamtpatienten) wurden zwischen 60 und 100 mg Vinblastin verabreicht, bei den restlichen 3 Patienten ergeben sich injizierte Einzelmengen zwischen 100 und 140 mg Vinblastin. Trofosfamid ist bei 10 Patienten (= 55,5 % der Gesamtpatienten) in Mengen zwischen 400 und 5000 mg verabfolgt worden, bei weiteren 5 Patienten (= 27,7 % der Gesamtpatienten) beläuft sich die verabreichte Gesamtmenge von Trofosfamid zwi-

schen 5000 und 8000 mg, bei den restlichen 3 Patienten (= 16,6 % der Gesamtpatienten) sind Gesamtmengen zwischen 9000 und 12000 mg Trofosfamid verabreicht worden.

Weiterhin ist in diesem Zusammenhang die Frage von Interesse, von welchem Zeitpunkt ab mit dem ersten Behandlungsschema Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid begonnen wurde, nachdem erstmalig das histologische Ergebnis des primären Mammakarzinoms vorlag. Die nachfolgende Tabelle 12 gibt hierüber nähere Auskunft.

Tabelle 12: Zeitpunkt des Beginns der Kombinationsbehandlung mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid vom Tag der ersten histologischen Sicherung des Mammakarzinoms an gerechnet

Anzahl der Monate	1 - 30	31 - 60	61-120	121-150	über 150	Gesamt
Anzahl der Patienten	9 = 50 %	2 = ca. 11 %	3 = ca. 17 %	2 = ca. 11 %	2 = ca. 11 %	18 = 100 %

Aus dieser Tabelle kann somit die Tatsache abgeleitet werden, daß bei 50 % aller nach dem gleichen Behandlungsschema behandelten Patienten bereits innerhalb von 30 Monaten nach histologischer Sicherung des Mammakarzinoms mit einem Kombinationsschema - bestehend aus Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid - begonnen wurde. Demgegenüber wurde nur noch bei 11,2 % aller nach dem gleichen Schema behandelten Patienten der Einsatz der Adriamycin-Kombinationstherapie über 150 Monate nach histologischer Sicherung des Mammakarzinoms durchgeführt.

Die Behandlungsdauer für die vorerwähnte Kombinationstherapie erstreckte sich auf einen Zeitraum zwischen 1 und 15 Monate, die einzelne Aufschlüsselung zeigt das folgende Ergebnis:

Behandlungsdauer in Monaten	1 - 5	6 - 10	11 - 15	Gesamt
Anzahl der Patientinnen	11 = ca. 61 %	6 = ca. 33 %	1 = ca. 6 %	18 = 100 %

Es fällt auf, daß ca. 61 % aller nach dem gleichen Schema behandelten Patientinnen nur bis zu 5 Monaten mit den gleichen Zytostatika behandelt worden sind, weil die Patientinnen nach diesem Zeitraum vornehmlich entweder wegen Unverträglichkeitserscheinungen oder mangelhafter Wirkungsspektren der Kombinationsschemata auf andere Behandlungskombinationen umgestellt worden sind.

Schließlich kann noch der Zeitraum ermittelt werden, der vom Tag der ersten Adriamycinkombinationsbehandlung entweder bis zum Eintritt des Todes der Patientin oder Erreichen des Abschlußdatums dieser retrospektiven Betrachtung am 31.7.1977 vergangen ist. Von den 18 in Betracht stehenden Patientinnen lebten 13 (= 72,2 %) aller Gesamtpatientinnen noch bis zu 14 Monaten nach Beginn der Adriamycinkombinationsbehandlung, 4 Patientinnen (= 22,2 % aller Gesamtpatientinnen) erreichten eine Lebensdauer von 15 - 19 Monaten seit dem Tag der ersten Adriamycin-Kombinationsbehandlung und lediglich 1 Patientin (= 5,6 %) lebte noch 20 Monate nach Behandlungsbeginn weiter.

Ein Vergleich zwischen dem Körpergewicht, das vor Beginn der ersten Kombinationsbehandlung festgestellt wurde und dem bei Behandlungsabschluß ermittelten Körpergewicht ergibt, daß bei 9 Patienten (= 50 % aller Gesamtpatienten) eine Abnahme des Körpergewichtes im weiteren Verlauf der Kombinationsbehandlung stattgefunden hat, bei 9 Patienten (= 50 %) konnte dagegen eine Gewichtszunahme beobachtet werden. Ein konstanter Gewichtsverlauf (weder Zu- noch Abnahme des Körpergewichtes) ist bei keinem der 18 Patienten festgestellt worden. Die Abnahme des Körpergewichtes erstreckte sich auf Werte zwischen 1,4 % und 18 % des Ausgangskörpergewichtes, die Zunahme des Körpergewichtes während der Kombinationsbehandlung betrug zwischen 1,8 % und 5,4 % des Ausgangskörpergewichtes.

Zu den wichtigsten diagnostischen Kriterien für die Erfolgsbeurteilung, die bei der Behandlung des Mammakarzinoms mit der angegebenen Kombinationstherapie festgestellt werden konnten, gehören Röntgenkontrollen. Dabei konnte hier insbesondere eine Beurteilung zu der Frage abgegeben werden, inwieweit eine Beeinflussung der aufgetretenen und nachgewiesenen Metastasen mit der durchgeführten Kombinationstherapie möglich gewesen ist. Bei allen Patientinnen ist vor Beginn der Kombinationsbehandlung eine Röntgenaufnahme vornehmlich der Thoraxorgane und des Knochensystems (Wirbelsäule, Becken) durchgeführt worden; im Verlauf der weiteren Behandlung sind dann wiederholt Röntgenkontrollaufnahmen veranlaßt worden. Von den in Betracht stehenden 18 Patientinnen waren 4 (= 22,2 % aller Gesamtpatientinnen) ohne nachweisbare Fernmetastasen geblieben, weil eine röntgenologische Bestätigung etwaiger Metastasen des primären Mammakarzinoms in einem Körperorgan nicht erfolgen konnte. Bei diesen Patientinnen wurde trotzdem eine zytostatische Behandlung durchgeführt, weil der schlechte Allgemeinzustand der Patientinnen und der Untersuchungsbefund vor Behandlungsbeginn den dringenden Verdacht auf eine Metastasierung nahelegte. Bei einer Patientin konnte vor Beginn der Kombinations-therapie ein Metastasennachweis röntgenologisch zunächst nicht geführt werden, erst 3 Monate nach Beginn der zytostatischen Therapie war plötzlich eine Metastasierung im Knochensystem und in den Nieren röntgenologisch festzustellen. Bei den restlichen 13 Patientinnen wurde vor Beginn der Kombinationsbehandlung ein Metastasennachweis durch Röntgenkontrolle geführt. Als Hauptorgane der Metastasierung des primären Mammakarzinoms wurden in 6 Fällen das Knochensystem und in 2 Fällen die Lunge ohne gleichzeitige Beteiligung anderer Organe röntgenologisch festgestellt, bei 5 Patientinnen fand eine Metastasierung gleichzeitig in mehreren Körperorganen statt neben Lunge und Knochen waren hier hauptsächlich Leber, Niere, Mamma und Gehirn betroffen. In einem Fall konnte ein Metastasennachweis in den "klassischen" Metastasierungsorten Lunge und Knochensystem nicht geführt werden, es war lediglich die Niere alleine betroffen.

Die Frage, inwieweit konnte ein Rückgang der röntgenologisch bei Behandlungsbeginn nachgewiesenen Metastasen erreicht werden, ist nach den vorliegenden Ergebnissen aufgrund der Untersuchungsbefunde wie folgt zu beantworten: Von den 6 Patientinnen, bei denen Lungenmetastasen entweder alleine oder in Verbindung mit Metastasen in anderen Organen festgestellt worden waren, ist bei einer Patientin eine deutliche Abnahme der nachgewiesenen Lungenmetastasen nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen erreicht worden, bei den restlichen 5 Patientinnen konnte ein Stillstand des Wachstums der Metastasen erreicht werden, eine Größenzunahme der vorhandenen Metastasen war röntgenologisch nicht mehr festzustellen.

Eine Erfolgsbeurteilung war auch bei den 10 Patientinnen möglich, bei denen Knochenmetastasen entweder alleine oder in Verbindung mit anderen Organmetastasen röntgenologisch gesichert werden konnten. Dabei war bei einer Patientin eine deutliche Abnahme der Knochenmetastasen nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen erreicht worden, bei 7 Patientinnen konnte eine Größenzunahme der vorhandenen nachgewiesenen Metastasen nicht festgestellt werden; lediglich bei 2 Patientinnen wurde eine Größenzunahme der vorhandenen Metastasen im Knochensystem beobachtet, nachdem diese beiden Patientinnen insgesamt 20 bzw. 29 Wochen mit dem Polychemotherapieschema Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid therapiert worden waren. Kontrollen zum Nachweis eines röntgenologisch sichtbaren Behandlungserfolges - Zu- oder Abnahme vorhandener Fernmetastasen - bei den Patientinnen, bei denen ein Metastasennachweis in anderen Organen als Lunge oder Knochensystem geführt worden war, sind nicht erfolgt.

Ergebnisse, die über die Besserung des subjektiven Beschwerdebildes einer jeden einzelnen Patientin Auskunft geben, können im vorliegenden Gesamtzusammenhang nur unzureichend bewertet werden. Die jeweiligen subjektiven Äußerungen jeder Patientin hinsichtlich der Besserung von individuell geschilderten Beschwerden sind sicherlich einerseits persönlichkeitsbezogen zu bewerten; andererseits konnte jedoch

sehr oft auf kürzere Dauer eine deutliche Besserung insbesondere der aufgetretenen Schmerzen im Knochensystem (Wirbelsäule, untere Extremitäten) erreicht werden.

Bei den an ihrer Krankheit verstorbenen Patientinnen trat der Tod entweder infolge allgemeiner Kachexie, bedingt durch die tumoröse Grunderkrankung oder aufgrund von Herz- und Kreislaufstillstand ein, verbunden mit Infektionen der Luftwege oder der Nieren und ableitenden Harnwege.

Die Auswertung laborchemischer Daten wurde in dieser retrospektiven Betrachtung auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), den Hämoglobingehalt im Blut (Hb) und die alkalische Phosphatase (AP) beschränkt. Die Behandlungsdauer, in der diese drei laborchemischen Werte wiederholt bestimmt worden sind, erstreckt sich auf einen Zeitraum zwischen 3 (kürzeste Behandlungsdauer) und 30 Wochen (längster Behandlungszeitraum).

Aus der Übersicht 13 kann der Entwicklungsverlauf der BSG unter der Adriamycin-Kombinationstherapie gesehen werden. Es fällt besonders auf, daß bei ca. 66 % aller Patienten im gesamten Behandlungsverlauf kontinuierlich eine Senkung der BSG erreicht werden konnte, während lediglich bei ca. 11 % aller nach dem gleichen Schema behandelten Patienten eine Senkung der BSG nicht erreicht werden konnte; bei diesen Patienten muß eine Zunahme der BSG zwischen 60 % und 375 % Ausgangswert in Kauf genommen werden. Bei 4 Patienten - das sind ca 22 % aller Gesamtpatienten - konnten stabile BSG-Werte nicht erreicht werden, hier entwickelte sich ein BSG-Verlauf zwischen einer Abnahme von 78,5 % vom Ausgangswert und einer Zunahme von 357,1 % des Ausgangswertes. Bei BSG-Ausgangswerten über 80 in der ersten Stunde konnte eine Abnahme innerhalb des Behandlungsverlaufes nicht mehr erreicht werden, die stärkste BSG-Abnahme konnte bei solchen Patienten beobachtet werden, die einen BSG-Ausgangswert von 50 bis 80 aufweisen konnten. Bei BSG-Ausgangswerten bis zu 20 in der ersten Stunde lagen die Abnahmewerte zwischen 16,6 % und 70,5 %, bei Ausgangswerten zwischen 20 und 50 betrug die Abnahme des Ausgangswertes lediglich zwischen 9 und 60 %. In allen Fällen wurde die Entwicklung der BSG aus den nach der ersten Stunde festgestellten Wert beschränkt.

Übersicht 13: Die Entwicklung der BSG nach der ersten Stunde unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 18 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

BSG-Ausgangswert	Anzahl der Patientinnen	Abnahme der BSG		Zunahme der BSG		Wechsel von Abnahme u. Zunahme der BSG innerhalb des Behandlungsverlaufs		
		Anzahl d. Pat.	BSG-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	BSG-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl der Pat.	BSG-Werte in % v. Ausgangswert	Zunahme
bis 20	6	4	16,6-70,5 %	2	60-375 %	-	-	-
20 bis 50	5	3	9,6-60,0 %	-	-	2	66,6 %	357,1 %
50 bis 80	6	5	3,9-93,7 %	-	-	1	78,5 %	30,3 %
über 80	1	-	-	-	-	1	78 %	15,9 %
Gesamt:	18 = 100 %	12 = 66,6 %	- -	2 = 11,2 %	- -	4 = 22,2 %	-	-

57

Die Entwicklung hinsichtlich des Hb-Gehaltes im Blut kann aus Übersicht 14 entnommen werden. Bei 50 % aller nach dem gleichen Schema behandelten Patienten mußte eine Abnahme des Hb-Gehaltes innerhalb des Behandlungszeitraumes in Kauf genommen werden. Die stärksten Abnahmen wurden bei Hb-Ausgangswerten zwischen 13 und 14 g% beobachtet. Hier lagen die später festgestellten Hb-Werte zwischen 9 und 25 % niedriger als bei der Ermittlung des Hb-Ausgangswertes. Bei Hb-Ausgangswerten unter 12 g% wurde eine Abnahme im weiteren Behandlungsverlauf nicht mehr beobachtet. Bei ca 11 % aller nach dem gleichen Schema behandelten Patienten konnte eine Zunahme des Hb-Ausgangswertes beobachtet werden, die Zunahme des Hb-Gehaltes im Blut belief sich auf Werte zwischen 1,5 % und 18 % vom Ausgangswert und erstreckte sich vornehmlich auf solche Hb-Ausgangswerte, die unter 12 g% bzw. zwischen 12 und 13 g% lagen. Bei Hb-Ausgangswerten über 13 g% wurde eine Zunahme des Hb-Gehaltes im Blut nicht mehr festgestellt. Bei ca 38 % aller Gesamtpatienten konnte eine kontinuierliche Zunahme oder Abnahme des Hb-Gehaltes nicht erreicht werden, hier ergaben sich schwankende Hb-Werte zwischen einer Abnahme von 38,6 % und einer Zunahme von 12,6 % des Hb-Ausgangswertes.

Aus Übersicht 15 kann die Entwicklung der AP-Werte entnommen werden. Es fällt auf, daß bei 50 % aller Gesamtpatienten im gesamten Behandlungsverlauf eine dauernde Abnahme der AP vom zuerst bestimmten Ausgangswert erreicht werden konnte. Die höchsten Abnahmen konnten bei solchen Patienten beobachtet werden, die einen Ausgangswert der AP von über 400 mU aufwiesen. Bei AP-Ausgangswerten unter 100 mU und zwischen 300 und 400 mU wurde eine Abnahme der AP nicht beobachtet. Bei ca. 22 % aller Gesamtpatienten mußte trotz gleichbleibender Kombinationsbehandlung eine Zunahme der AP zur Kenntnis genommen werden. Diese Zunahme bezog sich vor allem auf Ausgangswerte bis 100 und zwischen 100 und 200 mU, hier lagen die Steigerungswerte zwischen 12,6 % und 337 % des Ausgangswertes. Bei AP-Ausgangswerten über 400 mU wurde eine Steigerung der AP um 22,2 % beobachtet.

Übersicht 14: Die Entwicklung des Hb-Gehaltes im Blut unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 18 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

Hb-Ausgangswert in g %	Anzahl der Pat.	Abnahme des Hb-Gehaltes	Steigerung des Hb-Gehaltes	Anzahl d. Pat.	Hb-Gehalt in % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	Hb-Gehalt in % vom Ausgangswert	Wechsel von Abnahme u. Zunahme des Hb-Gehaltes innerhalb des Behandlungsverlaufes	Hb-Werte in % vom Ausgangswert
		Anzahl d. Pat.						Abnahme	Zunahme
unter 12	5	-	-	1	3,6 - 18 %	4	38,6 %	12,6 %	59
12 - 13	4	2	8,6 - 6,4 %	1	1,5 %	1	27,3 %	10,9 %	
13 - 14	6	4	25,1 - 9,4 %	-	-	2	28,1 %	11,8 %	
über 14	3	3	19,1 - 2,7 %	-	-	-	-	-	
Gesamt:	18 = 100 %	9 = 50 %	-	2 = 11,2 %	-	7 = 38,8 %	-	-	

Übersicht 15: Die Entwicklung des AP-Gehaltes im Blut unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 18 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

AP-Ausgangswert in mU	Anzahl der Pat.	Abnahme der AP		Zunahme der AP		Wechsel von Abnahme u. Zunahme der AP innerhalb des Behandlungsverlaufs		Anzahl d. Pat.	AP-Werte in % vom Ausgangswert	
		Anzahl d. Pat.	AP-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	AP-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	AP-Werte in % vom Ausgangswert		Abnahme	Zunahme
bis 100	2	-	-	2	12,6 - 337%	-	-	-	-	-
100 - 200	6	4	8,5 - 71,5 %	1	7,1 - 28,7%	1	37,5 %	1	56,1 %	1
200 - 300	5	3	17,9 - 47,5 %	-	-	2	62,5 %	2	53,2 %	1
300 - 400	2	-	-	-	-	2	13,2 %	2	16,6 %	
über 400	3	2	32,8 - 79,6 %	1	22,2 %	-	-	-	-	-
Gesamt:	18 = 100 %	9 = 50 %	-	4 = 22,2%	-	5 = 27,3 %	-	-	-	-

NB: Der Normalwert der alkalischen Phosphatase im Blut belief sich auf Werte zwischen 85 und 100 mU.

Von allen Krankheitsverläufen, bei denen im Rahmen der Behandlung des Mammakarzinoms eine Adriamycin-Kombinationstherapie - bestehend aus Adriamycin, Vinblastin und Trofosamid - eingesetzt worden ist, erscheint die nachfolgende Schilderung des Krankheitsbildes und Behandlungsverlaufes besonders eindrucksvoll: Die Patientin W.E. (lfd. Nr. 11 der Übersicht 5), geboren 1924, litt an einem scirrhösen Mammakarzinom. Vor der ersten Aufnahme in die Universitätsklinik Münster war bereits eine Ablatio mammae sowie eine kombinierte Strahlentherapie in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt worden. Eine chemotherapeutische Therapie war dagegen jedoch noch nicht eingeleitet worden. Bei stationärer Aufnahme in die medizinische Universitätsklinik Münster litt die Patientin unter starken Schmerzen im Thoraxbereich; sie klagte außerdem über ausgeprägten Klopfschmerz der Wirbelsäule. Der röntgenologische Untersuchungsbefund bei stationärer Aufnahme ergab osteolytische Prozesse im JWS-, LWS- und Beckenbereich im Sinne einer metastatischen Absiedlung des primären Mammakarzinoms. In der vorderen Axillarlinie waren weiterhin diffuse Lymphknoten tastbar. Die Patientin hatte außerdem in den vorangegangenen Wochen stark an Gewicht verloren. Diese Beschwerden verstärkten sich noch in den ersten Wochen der zytostatischen Behandlung. Nach einem Behandlungsverlauf von drei Monaten wurde jedoch eine deutliche Besserung des gesamten Krankheitsbildes erreicht. Die bei Aufnahme festgestellte Dyspnoe wurde von der Patientin kaum mehr empfunden, überhaupt konnten subjektive Beschwerden von der Patientin nicht mehr angegeben werden. Die Schmerzen im Knochensystem waren völlig verschwunden, eine bei Beginn der Behandlung stark erhöhte BSG ging auf normale Werte zurück, innerhalb des roten Blutbildes wurde sogar eine Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blut beobachtet. Weiterhin nahm die Patientin im Verlauf der Behandlung 3 kg an Gewicht zu. Die Röntgenaufnahmen zeigten einen deutlichen Rückgang der ausgedehnten Metastasierung im Knochensystem. Schließlich konnten die tastbaren Lymphome, die bei Aufnahme festgestellt worden waren, nicht mehr palpiert werden.

Bei der erneuten Aufnahme 12 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie und 3 Monate nach der zuletzt durchgeführten Behandlung mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid traten jedoch plötzlich paravertebrale Myelogelosen und diffuse Krampfanfälle auf. Diese konnten medikamentös nicht beherrscht werden, so daß davon ausgegangen werden muß, daß in der Zwischenzeit eine cerebrale Metastasierung stattgefunden hatte. Der Tod der Patientin trat unter dem Bild des zentralen Herz- und Kreislaufstillstandes und diffuser Krampfanfälle ein. Eine Obduktion zur Sicherung des cerebralen Metastasierungsverdachtess konnte bedauerlicherweise nicht durchgeführt werden.

Kombinationstherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms mit Adriamycin und anderen Zytostatika (Ifosfamid, Amethopterin, Cyclophosphamid und Bleomycinum)

Die restlichen 22 von den insgesamt 40 am Mammakarzinom erkrankten Patienten (lfd. Nr. 19 - 40 der Übersicht 5) sind mit verschiedenartigen anderen Kombinationsschemata als zuvor erwähnt behandelt worden. Abgesehen von Adriamycin, das auch wie schon bei allen bisherigen zytostatischen Kombinationsbehandlungen immer eingesetzt worden ist, handelt es sich bei den übrigen zum Einsatz gekommenen Chemotherapeutika um Medikamente, die sowohl dem Präparat Vinblastin als auch dem Zytostatikum Trofosfamid in chemischer und pharmakologischer Hinsicht zumindest verwandt gewesen sind. Die Abweichung von dem bisher berücksichtigten Kombinationsschema Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid lag vor allem darin begründet, daß sich bei den in Betracht stehenden Patienten im Verlauf der Behandlung mehr oder weniger starke Unverträglichkeitsreaktionen einstellten, die zu einer Absetzung der Kombination Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid zwangen und den Einsatz anderer Zytostatikakombinationen notwendig machten. Aus diesem Grunde sind sämtliche sonstigen Behandlungsschemata, soweit sie nicht der Therapieform mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid entsprachen, für die Auswertung zusammengefaßt worden und werden hiermit einer gemeinsamen Betrachtung zugeführt.

Den vorerwähnten 22 Patienten wurden insgesamt 149 Adriamycin-Injektionen verabfolgt, jedem einzelnen Patienten sind insgesamt Einzelinjektionen mit Adriamycin zwischen mindestens 1 und höchstens 20 parenteralen Verabfolgungen verabreicht worden. Bei 10 Patienten (= 45,4 % aller nach einem Adriamycin-Kombinationsschema behandelten Patienten) wurden 40 mg Adriamycin pro Injektion verabfolgt, bei 3 Patienten (= 13,7 % aller behandelten Patienten) belief sich die jeweilige Einzeldosis auf 30 mg Adriamycin, jeweils 2 Patienten erhielten eine Einzeldosis von 60 mg bzw. 70 mg Adriamycin, bei den restlichen 5 Patienten kamen jeweils

Einzel Dosen von 45, 50, 55, 60 und 85 mg Adriamycin zum Einsatz. Die Umrechnung der verabfolgten Einzeldosen auf Werte pro m^2 Körperfläche unter Berücksichtigung des Körpergewichtes jedes einzelnen Patienten ergibt, daß bei 10 Patienten (= 45,4 % der Gesamtpatienten) zwischen 21 und 25 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche gegeben worden sind, bei 3 Patienten (= 13,7 % der Gesamtpatienten) belief sich die so umgerechnete Einzelmeng e auf Werte zwischen 18 und 20 mg Adriamycin, lediglich bei 2 Patienten (= 9 % aller Gesamtpatienten) wurden Einzelmengen pro m^2 Körperoberfläche von 26 bis 28 mg Adriamycin verabreicht. Höhere Einzelmengen sind auch schon wie bei der Kombination von Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid in keinem einzigen Fall eingesetzt worden. Auch die empfohlenen Gesamtmengen jedes einzelnen Patienten überschritten nicht die vom Hersteller empfohlene Gesamtdosis von 550 mg Adriamycin/ m^2 Körperoberfläche, im vorliegenden Fall beliefen sich die jeweiligen Gesamtmengen vielmehr auf Werte zwischen 18,4 mg und 529,8 mg Adriamycin. Bei den zusätzlich zum Einsatz gekommenen sonstigen Zytostatika lagen die Gesamtmengen bei Trofosfamid zwischen 400 und 12900 mg, bei Prednison zwischen 50 und 5595 mg, bei Amethopterin um 92,5 mg, bei Ifosfamid um 7950 mg (von einem Ausnahmefall abgesehen, wo innerhalb des Behandlungsschemas lediglich 150 mg Ifosfamid eingesetzt wurden), bei Vinblastin zwischen 20 und 150 mg, bei Bleomycinum zwischen 5 und 50 mg. Cyclophosphamid wurde in zwei Fällen in einer Menge von 150 und 5950 mg eingesetzt, Ifosfamid mit 2800 mg und Fluorouracil mit 5950 mg verabreicht.

Bei 3 Patienten konnte während der gesamten Behandlungsdauer weder eine Abnahme noch Zunahme des Körpergewichtes beobachtet werden, das konstant gebliebene Körpergewicht muß wohl im Zusammenhang mit der relativen kurzen Behandlungsdauer von einigen Wochen gesehen werden. 8 Patienten konnten eine Gewichtszunahme während der gesamten Behandlung verzeichnen, während bei 11 Patienten eine Gewichtsabnahme beobachtet werden konnte. Die Gewichtszunahme erstreckte sich auf Werte zwischen 3,5 % und 12,1 % des jeweiligen Ausgangskörpergewichtes bei Beginn der Kombinationsbehandlung, Gewichtsab-

nahmen beliefen sich auf Werte zwischen 1,6 % und 15,5 % des jeweiligen Ausgangskörpergewichtes des Patienten.

Von den in Betracht stehenden 22 Patienten waren zu Beginn der Behandlung 5 Patienten röntgenologisch frei von Metastasen, bei 15 Patienten mußte sofort zu Beginn der Behandlung ein röntgenologischer Metastasennachweis bejaht werden, bei einer weiteren Patientin traten die ersten Metastasen erst 2 Monate nach Behandlungsbeginn auf, bei einer weiteren Patientin wurden Metastasen in der Leber sofort diagnostiziert, im Knochensystem konnten jedoch Metastasen erst 7 Monate nach Beginn der Behandlung nachgewiesen werden. Die Verteilung der Metastasen in die einzelnen Körperorgane bei den 17 Patienten, die entweder sofort oder nach einigen Monaten Metastasen erlitten hatten, ergibt folgendes Bild: Bei 4 Patienten war das Knochensystem isoliert befallen, bei 3 Patienten lediglich die Lunge, Lunge und Knochensystem gleichzeitig waren bei ebenfalls 3 Patienten befallen, Metastasennachweis in der Lunge in Kombination mit anderen Körperorganen als dem Knochensystem konnte bei 2 Patienten geführt werden. 3 Patienten wiesen Metastasen im Knochensystem und anderen Organen als der Lunge auf, bei einer Patientin war neben Lunge und Knochen auch noch zusätzlich die Leber befallen. Schließlich konnte bei einer weiteren Patientin ein Metastasennachweis in den klassischen Metastasenorten Lunge und Knochensystem nicht geführt werden, es wurden lediglich isolierte Lebermetastasen radiologisch festgestellt.

Bei 4 von insgesamt 8 Patienten mit Lungenmetastasierung konnte ein Stillstand des Metastasenwachstums verzeichnet werden, ein röntgenologischer Nachweis der anfangs diagnostizierten Metastasen konnte nicht mehr geführt werden. Bei weiteren 4 Patienten ist jeweils in einem Fall eine Abnahme der nachgewiesenen Lungenmetastasen erst nach einer Behandlungszeit von 30 Wochen beobachtet worden, nach insgesamt 82-wöchiger Behandlung konnte bei dieser Patientin ein Metastasennachweis ebenfalls nicht mehr geführt werden; die

beschriebenen Lungenmetastasen waren vollständig verschwunden. Im Gegensatz dazu ist von einem weiteren Patienten zu berichten, bei dem zunächst nach einer Behandlungsdauer von 10 Wochen eine Abnahme der Lungenmetastasen festgestellt werden konnte, nach weiteren 3 Wochen mußte jedoch plötzlich eine deutliche Zunahme der aufgetretenen Lungenmetastasen diagnostiziert werden. Bei einem Patienten konnte ein Rückgang der Metastasen nicht erreicht werden, die erstmalige Behandlungsdauer von 12 Wochen und fortlaufende Röntgenkontrolle ergab nach insgesamt 24-wöchiger Behandlungsdauer eine fortlaufende Größenzunahme der Lungenmetastasen. Bei einer Patientin konnte durch das Behandlungsschema nach zunächst 8-wöchiger Behandlungsdauer ein Rückgang der Lungenmetastasen nicht erreicht werden, erst nach weiterer 9- und insgesamt 30-wöchiger ununterbrochener Kombinationsbehandlung wurde anlässlich der Röntgenkontrollen ein deutlicher Rückgang der zu Beginn der Behandlung festgestellten Lungenmetastasen verzeichnet.

Der Erfolgsbeurteilung der zu Behandlungsbeginn nachgewiesenen Knochenmetastasen konnten 12 Patienten zugeführt werden; allerdings waren bei mehreren Patienten gleichzeitige verschiedenartige Metastasierungsorte festgestellt worden. Bei 7 Patienten ist eindeutig ein Stillstand der aufgetretenen Metastasen im Knochensystem verzeichnet worden, eine deutliche Zunahme von vorhandenen Metastasen im Knochensystem im Behandlungsverlauf konnte bei 3 Patienten beobachtet werden, bei einem Patienten nach einer Behandlungsdauer von 20 Wochen, bei einem weiteren Patienten nach einer Behandlungsdauer von 42 Wochen und röntgenologischer Kontrolle nach weiteren 18 Wochen, schließlich bei einem Patienten nach 24-wöchiger Kombinationsbehandlung und röntgenologischer Verlaufskontrolle nach weiteren 12 Wochen. Eine deutliche Abnahme der Knochenmetastasen konnte nur bei 2 Patienten innerhalb der ersten 16 Wochen nach Behandlungsbeginn erzielt werden, bei diesen beiden Patienten mußte jedoch im weiteren Verlauf nach 60 Wochen Behandlungsdauer wiederum ein deutliches Größenwachstum der zuvor zurückgegangenen Knochenmetastasen festgestellt werden.

Bei 2 Patienten (hinsichtlich BSG- und Hb-Verlauf) bzw. 3 Patienten (Verlauf der AP-Werte) konnte eine längerfristige Verlaufsbeobachtung nicht angelegt werden, weil diese Patienten schon nach kurzer Behandlungsdauer innerhalb kürzester Zeit verstorben sind. Die Behandlungsdauer der übrigen Patienten erstreckte sich auf einen Zeitraum zwischen 4 Wochen (kürzeste Behandlungsdauer) und 35 Wochen (längste Behandlungsdauer).

Aus der Übersicht 16 ist der Entwicklungsverlauf der BSG zu entnehmen. Hierbei fällt bei näherer Betrachtung auf, daß bei 60 % aller Gesamtpatienten eine fortlaufende Abnahme des BSG-Ausgangswertes erreicht werden konnte. Die BSG-Senkung konnte bei solchen Patienten erreicht werden, die einen Ausgangswert zwischen 20 und 80 und über 80 aufweisen konnten. Die stärkste BSG-Abnahme wurde bei solchen Patienten beobachtet, deren Ausgangswert über 80 lag. Hier konnten Abnahmewerte zwischen 25,6 % und 91,4 % erzielt werden. Bei BSG-Ausgangswerten unter 20 wurde eine noch stärkere Abnahme nicht beobachtet. Bei 5 % aller Gesamtpatienten konnte eine Steigerung des BSG-Wertes festgestellt werden, sie lag vor allem bei solchen BSG-Werten, die bei Beginn der Behandlung schon über 80 lagen. Die Steigerung betrug lediglich 3,4 % des BSG-Ausgangswertes. Bei 35 % aller Gesamtpatienten ist eine gleichbleibende Zu- oder Abnahme von BSG-Werten nicht erreicht worden. Die Abnahme des BSG-Ausgangswertes belief sich bis zu 67,6 %, eine Zunahme des BSG-Ausgangswertes wurde sogar bis zu 827,2 % beobachtet. Bei BSG-Ausgangswerten über 80 wurde eine Zu- oder Abnahme nicht mehr beobachtet.

Übersicht 16: Die Entwicklung der BSG nach der ersten Stunde unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 22 an Mammarkarzinom erkrankten Patientinnen

BSG-Ausgangswert	Anzahl der Pat.	Abnahme der BSG		Zunahme der BSG		Wechsel von Abnahme u. Zunahme d. BSG innerhalb des Behandlungsverlaufs	
		Anzahl der Pat.	BSG-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl der Pat.	BSG-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl der Pat.	BSG-Werte in % vom Ausgangswert
bis 20	3	-	-	-	-	3	33,3 %
20 - 50	8*)	4	9,0 - 50 %	-	-	3	67,6 %
50 - 80	8*)	6	17,6 - 83,6 %	-	-	1	1,8 %
über 80	3	2	25,6 - 91,4 %	1	3,4 %	-	-
Gesamt:	22 = 100 %	12 = 60 %	-	1 = 5 %	-	7 = 35 %	-

*) NB: Jeweils 1 Patient dieser Gruppe, insgesamt also 2 Pat., konnte bei der Auswertung wegen fehlender fortlaufender Kontrolldaten hinsichtlich der BSG-Entwicklung nicht berücksichtigt werden.

Die Entwicklung des Hb-Gehaltes im Blut innerhalb des gesamten Behandlungsverlaufes ist aus Übersicht 17 zu ersehen. Bei 50 % aller Gesamtpatienten mußte eine Abnahme des Hb-Gehaltes in Kauf genommen werden, die stärkste Abnahme zwischen 5,7 % und 35,3 % des Hb-Ausgangswertes wurde bei solchen Patienten beobachtet, die zu Beginn der Behandlung einen Hb-Gehalt im Blut zwischen 13 und 14g% aufweisen konnten. Eine Zunahme des Hb-Gehaltes im Blut trotz zytostatischer Adriamycin-Kombinationstherapie wurde bei 20 % aller Gesamtpatienten festgestellt. Hier erstreckte sich die Zunahme des Hb-Gehaltes auf solche Patienten, die einen Hb-Ausgangswert unter 12 sowie zwischen 13 und 14g% aufwiesen. Bei den restlichen 30 % aller behandelten Patienten konnte eine gleichbleibende Stabilisierung des Hb-Gehaltes im Blut nicht erreicht werden. Es ergaben sich hierbei Schwankungen zwischen einer Abnahme von 26 % und einer Zunahme des Hb-Gehaltes von 69,6 %.

Aus der Übersicht 18 ist die Entwicklung der AP zu ersehen. Bei über der Hälfte aller Gesamtpatienten wurde im gesamten Behandlungsverlauf eine fortwährende Abnahme des AP-Gehaltes erreicht. Es ergaben sich Abnahmewerte zwischen 11,4 % und 89,9 % vom AP-Ausgangswert, sie erstreckten sich vornehmlich auf solche Patienten, die einen AP-Ausgangswert von über 400 mU aufwiesen. Bei 26,3 % aller Gesamtpatienten war dagegen eine Zunahme der AP-Werte zu beobachten, vornehmlich bei solchen Patienten, die normale bis leicht erhöhte AP-Ausgangswerte aufwiesen. Bei den restlichen 21,1 % der Gesamtpatienten mußte ein schwankender AP-Verlauf in Kauf genommen werden, Abnahmen der AP bis zu 59,5 % des Ausgangswertes und Steigerungen bis zu 1598 % (!!) wurden beobachtet.

Übersicht 17: Die Entwicklung des Hb-Gehaltes im Blut unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 22 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

Hb-Ausgangswert in g %	Anzahl der Pat.	Abnahme des Hb-Gehaltes		Steigerung des Hb-Gehaltes		Wechsel von Abnahme u. Zunahme des Hb-Gehaltes innerhalb des Behandlungsverlaufes		
		Anzahl der Pat.	Hb-Gehalt % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	Hb-Gehalt in % vom Ausgangswert	Anzahl d. Pat.	Hb-Werte in % vom Ausgangswert	Zunahme
unter 12	7	1	0,8 - 7,1 %	3	2,7 - 28,8 %	3	11,4 %	69,6 %
12 - 13	4*)	2	5,7 - 14,0 %	-	-	1	2,4 %	28,4 %
13 - 14	6*)	4	5,7 - 35,3 %	1	0,7 %	-	-	-
über 14	5	3	8,1 - 30,4 %	-	-	2	26,0 %	9,1 %
Gesamt:	22 = 100 %	10 = 50 %	-	4 = 20 %	-	6 = 30 %	-	-

*) NB: Jeweils 1 Patientin dieser Gruppe, insgesamt also 2 Pat., konnte bei der Auswertung wegen fehlender fortlaufender Kontrolldaten hinsichtlich der Entwicklung des Hb-Gehaltes nicht berücksichtigt werden.

Übersicht 18: Die Entwicklung des AP-Gehaltes im Blut unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 22 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

AP-Ausgangswert in mU	Anzahl der Pat.	Abnahme der AP		Zunahme der AP		Wechsel von Abnahme und Zunahme der AP innerhalb des Behandlungs- verlaufs	
		Anzahl der Pat.	AP-Werte in % vom Aus- gangswert	Anzahl der Pat.	AP-Werte in % vom Aus- gangswert	Anzahl der Pat.	AP-Werte in % vom Ausgangswert Abnahme Zunahme
bis 100	6	2	10,6 - 20 %	3	1,6 - 680 %	1	10,4 % 1598 %
100 - 200	8*)	2	10,9 - 34,1 %	2	6,4 - 125,4 %	1	20,2 % 7,9 %
200 - 300	2	1	13,5 - 36,5 %	-	-	1	59,5 % 104,2 %
300 - 400	-	-	-	-	-	-	- -
über 400	6	5	11,4 - 89,9 %	-	-	1	47,4 % 42,3 %
gesamt:	22 = 100 %	10 = 52,6 %	-	5 = 26,3 %	-	4 = 21,1 %	- -

*) NB: In dieser Gruppe konnten bei der Auswertung der laborchemischen Daten in Bezug auf die AP 3 Patientinnen wegen fehlender fortlaufender Kontrolldaten nicht berücksichtigt werden.

Der Normalwert der alkalischen Phosphatase im Blut belief sich auf Werte zwischen 85 und 100 mU.

Die nachfolgende Tabelle 19 gibt über den Zeitraum Auskunft, der von dem Zeitpunkt der histologischen Sicherung des Mammakarzinoms bis zum ersten Behandlungszeitpunkt mit einem Kombinationsschema vergangen ist.

Tabelle 19: Der Zeitraum von der ersten histologischen Sicherung des Mammakarzinoms bis zum ersten Tag der Adriamycin-Kombinationsbehandlung

Anzahl der Monate	1 - 30	31 - 60	61 - 120	über 120	Gesamt
Anzahl der Patientinnen	11 =	6 =	5 =	-	22 =
% Satz der Gesamtpat.	50 %	27,2 %	22,6 %	-	100 %

Diese Übersicht zeigt, daß bei der Hälfte aller Patientinnen ein Zeitraum bis zu 30 Monaten vergangen war, bis mit einer Adriamycin-Kombinationstherapie begonnen worden ist. Bei weiteren 27,2 % der behandelten Patientinnen begann die Adriamycin-Kombinationsbehandlung erst zwischen 30 - 60 Monaten nach histologischer Sicherung des Mammakarzinoms.

Bei insgesamt 11 Patientinnen (=50 % der Gesamtpatienten) war bereits eine zytostatische Vorbehandlung ohne Einsatz von Adriamycin erfolgt. Weitere 10 Patientinnen waren lediglich mit einer Operation und anschließender Nachbestrahlung behandelt worden; lediglich 1 Patientin wurde sofort zytostatisch mit Adriamycin therapiert, d.h. ohne vorherige Operation, Bestrahlung oder den Einsatz anderer Zytostatika als Adriamycin.

Die Behandlungsdauer mit einer Adriamycin-Kombinationstherapie erstreckte sich auf einen Zeitraum zwischen 1 Monat und 25 Monate, im einzelnen ergibt sich folgende Aufteilung der Behandlungszeiträume:

Behandlungsdauer in Monaten	1 - 5	6 - 10	11 - 15	mehr als 15	Gesamt
Anzahl der Patientinnen	9 =	6 =	2 =	5 =	22 =
	40,9 %	27,2 %	9,1 %	22,8 %	100 %

Damit scheint festzustehen, daß einerseits bei 40,9 % der behandelten 22 Patientinnen eine längere Behandlungsdauer als 5 Monate nicht erreicht werden konnte. Bei weiteren 22,8 % dieses Patientenkollektivs wurden aber Behandlungszeiträume erreicht, die mehr als 15 Monate betragen haben.

Die Überlebenszeiten mit einer anderen Adriamycin-Kombinationstherapie als Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid zeigen zum Teil ebenfalls voneinander abweichende Ergebnisse. Von 22 Patientinnen, die mit einer anderen Adriamycin-Kombinationstherapie als Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid behandelt worden sind, lebten noch 10 (= 45,4 % der gesamten Patienten) bis zu 14 Monaten nach Behandlungsbeginn weiter, 2 Patienten (= 9,0 % aller Gesamtpatienten) erreichten eine Überlebensdauer von 15 - 19 Monaten und 1 Patient (= 4,5 % aller Gesamtpatienten) lebte länger als 20 Monate, 9 Patienten (= 40,9 % der Gesamtpatienten) lebten noch bei Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung am 31. Juli 1977. Sämtliche 22 Patientinnen sind Behandlungsabschnitten von mindestens 1 und höchstens 25 Monaten unterworfen worden.

Aussagekräftige Ergebnisse, die sich auf das subjektive Beschwerdeverhalten jedes einzelnen Patienten beziehen, sind auch wie schon zuvor schlecht darzustellen. Im Vordergrund steht hauptsächlich die teilweise erstaunliche Besserung von Schmerzen im Knochensystem.

Die nachfolgende Beschreibung eines einzelnen aus der Gesamtheit herausgegriffenen Krankheitsbildes steht stellvertretend für die mehrfach erzielten guten Therapieergebnisse der "sonstigen" Adriamycin-Kombinationsschemata.

Die Patientin G.I., lfd. Nr. 19 der Übersicht 5, Geburtsjahrgang 1942, litt an einem fortschreitenden metastasierenden Mammakarzinom. Zu Beginn des Jahres 1974 bemerkte die Patientin eine Geschwulst in der linken Mamma. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde nach histologischer Bestätigung des Karzinoms die Mammaamputation und anschließende Co-60-Strahlennachbehandlung durchgeführt. Ein Jahr nach Abschluß der Bestrahlungen klagte die Patientin über starken Klopfschmerz in den Beckenknochen und eine Zunahme des Umfangs beider Oberarme. Der objektive Aufnahmebefund ergab eine ausgeprägte ödematöse Schwellung beider Oberarme und eine deutliche Klopfschmerzhaftigkeit des gesamten Beckens. Es bestand ein stark reduzierter Allgemeinzustand der Patientin. Im Os ileum sowie in der BWS und LWS wurden röntgenologisch metastatische Osteolyseherde diagnostiziert. Der Patientin wurde im Abstand von 4 Wochen eine Kombination von Adriamycin, Trofosamid und Prednison verabfolgt. Schon 2 Monate nach Behandlungsbeginn waren die Schmerzen in den Beckenknochen völlig verschwunden, die Schwellung der Oberarme deutlich zurückgegangen und ein allgemeiner Schwächezustand weitgehend gebessert. Die Patientin fühlte sich sehr wohl und konnte sogar einer leichten Arbeit nachgehen. Neue Metastasen konnten röntgenologisch nicht bestätigt werden, die bei Behandlungsbeginn beschriebenen metastatischen Osteolyseherde hatten eine deutliche Rückbildung erfahren. Der Zustand völliger subjektiver Beschwerdefreiheit hielt noch weitere 11 Monate unter konsequenter Beibehaltung der begonnenen Adriamycin-Kombinationstherapie an. Im Sommer 1977 trat jedoch bei der Patientin ganz plötzlich eine starke Lebervergrößerung auf, die sowohl palpatorisch als auch im Ruhezustand erhebliche Schmerzen bereitete. Es dürfte sich hierbei mit größter Wahrscheinlichkeit um Lebermetastasen gehandelt haben, eine Sicherung dieses Vermutungsbefundes durch ein Leberszintigramm ist jedoch nicht erfolgt. Bei der Patientin konnte ein leichter Ikterus beobachtet werden, die Bilirubinwerte waren jedoch nur mäßig erhöht. Die alkalische Phosphatase stieg auf Werte bis 1410 mU, so daß bei dieser Befunderhebung eine Lebermetastasierung als wahrscheinlich angenommen werden kann.

Die Patientin verstarb dann ganz plötzlich innerhalb von 3 Wochen nach Auftreten der Lebervergrößerung an einem Leberausfallskoma. Eine Klärung durch Obduktion konnte bedauerlicherweise nicht herbeigeführt werden.

Auch bei diesem Krankheitsbild kann somit unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs und der langen Zeitspanne der anhaltenden Zustandsbesserung davon ausgegangen werden, daß die fast einjährige Remission der Patientin eine Folge der konsequenten Adriamycin-Kombinationsbehandlung gewesen ist.

Kombinationstherapie mit Adriamycin bei den Lymphomen

In dem gleichen Zeitraum wie die 40 Mammarkarzinompatientinnen wurden 26 Lymphompatienten mit einer Adriamycin-Kombination behandelt. Sämtliche Patienten hatten mindestens eine Adriamycin-Kombinationstherapie erhalten. Die Übersicht 20 enthält Name, Geschlecht, Geburtsdatum und histologisches Ergebnis. Die jeweilige Art der Kombination ist aus der Tabelle 21 ersichtlich.

Die Altersverteilung der 26 Patienten kann aus der Übersicht 22 entnommen werden. Bei der Einteilung der einzelnen Datenspalten wurden die gleichen Kriterien zugrunde gelegt wie bei den entsprechenden Übersichten für die an Mammarkarzinom erkrankten Patientinnen. Aus der Übersicht 22 ergibt sich, daß fast die Hälfte der Patienten in einem Lebensalter unter 30 Jahren erkrankt sind; ein weiterer Erkrankungsgipfel ist in einem Alter von über 60 Jahren zu beobachten.

Aus der Übersicht 23 kann der Zeitpunkt des ersten Adriamycineinsatzes ersehen werden, der seit dem Tag der histologischen Sicherung des Lymphomes vergangen war. Im wesentlichen kann dazu festgestellt werden, daß entweder ein Einsatz mit einer Adriamycin-Kombinationstherapie sofort nach dem Vorliegen des histologischen Ergebnisses erfolgte oder aber zu einem relativ späten Zeitpunkt, d.h. 2 bis 5 Jahre nach Bekanntwerden des histologischen Ergebnisses der Lymphomerkrankung.

Übersicht 20: Die behandelten Lymphomfälle

=====				
Lfd. Nr.	Name Fall- Nr.	Geschlecht	Geb.- jahr	Diagnose
1	D.L. Nr. 63	m	1949	Retikulumzellsarkom
2	G.U. Nr. 85	m	1907	kleinzelliges Retikulum- zellsarkom
3	J.S. Nr. 86	m	1948	Retikulumzellsarkom
4	G.E. Nr. 88	w	1909	Retikulumzellsarkom
5	Sch.K-H. Nr. 7	m	1939	malignes plasmazellu- läres Lymphom
6	W.G. Nr. 31	m	1908	Immunoblastisches Sarkom
7	L.E. Nr. 12	m	1922	faserbildendes Reti- kulumsarkom
8	R.H-W. Nr. 2	m	1934	lymphoidzelliges Sarkom
9	B.H. Nr. 8	w	1952	Lymphosarkom
10	D.F. Nr. 24	m	1904	Lymphosarkom vom immunoblastischen Typ
11	G.E. Nr. 65	m	1914	Morbus Brill-Simmers
12	W.G. Nr. 21	w	1938	nekrotisierende Lymphogranulomatose vom Typ noduläre Sklerose
13	W.L. Nr. 23	w	1920	Lymphogranulomatose vom Typ noduläre Sklerose
14	K.Th. Nr. 35	m	1948	Lymphogranulomatose, lymphozytenreiche Form
15	K.E. Nr. 36	m	1956	Lymphogranulomatose vom retikulozellreichen Typ
16	Z.W. Nr. 51	m	1924	Lymphogranulomatose vom lymphozytenarmen Typ
17	M.M. Nr. 53	w	1935	Lymphogranulomatose

Lfd. Nr.	Name Fall- Nr.	Geschlecht	Geb.- jahr	Diagnose
18	S.H. Nr. 54	m	1955	Lymphogranulomatose vom retikulozellreichen Typ
19	Sch.J. Nr. 55	m	1946	Lymphogranulomatose vom Typ I (diffus lympho- histiocyär)
20	Sch.H. Nr. 56	m	1944	Lymphogranulomatose vom gemischtzelligen Typ
21	L.W. Nr. 69	m	1941	Lymphogranulomatose vom Typ IV
22	Sch.J. Nr. 70	m	1946	Lymphogranulomatose nach Typ I
23	B.J. Nr. 71	w	1941	Lymphogranulomatose
24	R.W. Nr. 72	m	1937	Lymphogranulomatose
25	M.R. Nr. 73	m	1929	Lymphogranulomatose
26	K.F. Nr. 74	m	1945	Lymphogranulomatose

NB: Die Diagnose wurde wörtlich nach den Angaben der Pathologen, die bei der jeweiligen histologischen Klassifizierung beteiligt waren, übernommen. Es ergeben sich damit zwangsläufig Unterschiede in der Einordnung der Klassifikation der Lymphomerkrankung.

Tabelle 21: Die Art der Kombinationstherapie bei
der Behandlung des Lymphoms

Art der Kombination	Anzahl der Patienten	% der Gesamt- patienten
ADR, IX, DEC	5	19,2 %
ADR, IX, VEL	3	11,5 %
ADR, VEL, HOL, DEC	3	11,5 %
ADR, VEL, IX, DEC	2	7,7 %
ADR, VEL, HOL, DEC	2	7,7 %
ADR, BLE, VEL, IX, DEC	2	7,7 %
	17	65,3 %

Die restlichen 9 Patienten sind mit je einer ADR-Kombination behandelt worden, wobei innerhalb der Kombination lediglich ADR immer eingesetzt worden ist; ansonsten wurden weitere Zytostatika in unterschiedlicher Zusammensetzung verwendet.

Tabelle 22: Die Altersverteilung der 26 Patienten mit einer Lymphomerkrankung

Erkrankungs- alter	unter 30 J.	30-40 J.	40 - 50 J.	50 - 60 J.	über 60 J.	Gesamt
Anzahl der Erkrankten	12 =	5 =	3 =	2 =	4 =	26 =
%-Satz al- ler behan- delten Pa- tienten	46,2%	19,3%	11,6 %	7,6 %	15,4%	100 %

Tabelle 23: Der Zeitpunkt des ersten Adriamycineinsatzes in Verbindung mit anderen Zytostatika nach Feststellung der Lymphomerkrankung im Stadium III - IV

Einsatz von ADR	sofort	bis zu 1 J.	1 - 2 J.	2 - 3 J.	3 - 4 J.	über 5 J.	Gesamt
Anzahl der Fälle	6 =	4 =	-	7 =	2 =	7 =	26 =
%-Satz al- ler behan- delten Pa- tienten	23 %	15,3 %	-	27,0%	7,7 %	27,0%	100 %

Übersicht 24: Der Zeitpunkt der histologischen Sicherung der Lymphomerkrankung bei 26 Patienten

Zeitpunkt der histologischen Sicherung	1963 - 1971	1972 - 1973	1974	1975	1976	Gesamt
Anzahl der Patienten	10 = 38,6 %	6 = 23,0 %	3 = 11,5 %	6 = 23,1 %	1 = 3,9 %	26 = 100 %

Übersicht 25: Die Art der Vorbehandlung vor Beginn der Adriamycintherapie in Kombination mit anderen Zytostatika

Art der Vorbehandlung	Diagnosestellung d. Operation + Strahlen	Diagnosestellung d. Operation + Strahlen + Zytostatika	Strahlen + Zytostatika	Strahlen	keine Vorbehandlung	Gesamt
Anzahl der Patienten	3 = 11,6 %	4 = 15,3 %	12 = 46,2 %	2 = 7,6 %	5 = 19,3 %	26 = 100 %

Bei 19 an einem Lymphom erkrankten Patienten betrug die Überlebenszeit nicht mehr als 5 Monate, lediglich bei 4 der erkrankten Patienten wurde eine Überlebenszeit von mehr als 20 Monaten beobachtet. Von den 26 Patienten, die insgesamt mit einer Adriamycin-Kombinationstherapie behandelt worden sind, lebt am 31. Juli 1977 bei Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung nur noch ein einziger Patient.

Der Zeitpunkt der histologischen Sicherung des jeweiligen Lymphoms bei diesen 26 behandelten Patienten ist jeweils aus der Übersicht 24 zu entnehmen.

Die Art der jeweiligen Vorbehandlung vor dem Einsatz einer Adriamycin-Kombinationsbehandlung ist aus der Übersicht 25 zu ersehen.

Neben der primären Lymphomerkrankung wurden bei der ebenfalls eingehenden körperlichen Untersuchung eines jeweiligen Patienten weitere pathologische Nebenergebnisse festgestellt. Diese erstreckten sich im wesentlichen auf Diabetes mellitus, coronare Herzerkrankungen und pathologische Mitbeteiligung von Lunge und Pleura in Form von Pleuritis und Pneumonie.

Adriamycin in der Kombination mit anderen Zytostatika wurde bei den in Betracht stehenden Patienten mit insgesamt 159 Injektionen verabfolgt. Eine besondere Bevorzugung einer speziellen Kombinationstherapie kann innerhalb der gesamten entwickelten Schemata nicht festgestellt werden. Von den Kombinationen wurde eine Behandlung mit ADR, IX und DEC insgesamt 5-mal angewendet, das Schema ADR, VEL und IX kam 3-mal zur Anwendung, bei weiteren 3 Patienten wurde eine Kombinationsbehandlung mit ADR, VEL, HOL und DEC durchgeführt. Alle übrigen Kombinationsschemata wurden nur jeweils vereinzelt und ohne besondere Bevorzugung gebraucht.

Allen 26 behandelten Patienten wurde eine Adriamycin-Kombinationstherapie verabfolgt, bei denen Adriamycin mindestens einmal und höchstens 35-mal injiziert worden ist. Die durchschnittliche Einzeldosis lag bei 57,7 % aller behandelten Patienten unter 40 mg Adriamycin, bei 34,7 % aller Gesamtpatienten wurde Adriamycin in einer Einzeldosis von 40 - 50 mg verabreicht, über 60 mg pro Einzelinjektion wurde bei keinem Patienten verabfolgt. Die Einzeldosis pro Patient an verabreichtem Adriamycin betrug - bezogen auf Körperoberfläche pro m^2 - bei 46,2 % aller Patienten zwischen 14 und 20 mg, bei 26,9 % wurde die entsprechende Einzeldosis zwischen 20 und 24 mg Adriamycin festgesetzt, bei 11,5 % aller behandelten Patienten kamen 24 - 26 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche zum Einsatz; lediglich bei 15,4 % aller Gesamtpatienten wurden mehr als 26 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche verabreicht. Höhere Dosen als 26 mg Adriamycin pro Einzeldosis für einen einzelnen Patienten sind in keinem Fall verabfolgt worden. Die empfohlene Gesamtmenge von $550 \text{ mg}/m^2$ Körperoberfläche an Adriamycin für jeden einzelnen Patienten ist im wesentlichen - wie auch schon bei der Behandlung des Mammakarzinoms - eingehalten worden. Lediglich bei 2 Patienten wurde die Gesamtmenge mit 610,2 mg bzw. 728,3 mg Adriamycin pro m^2 Körperoberfläche um 10,9 % bzw. 32,4 % überschritten. Aus den vorliegenden Daten ist zu ersehen, daß Adriamycin pro Einzelinjektion und bei jedem einzelnen Patienten in einer Menge von mindestens 16,8 mg und höchstens 298,8 mg als Gesamtmenge festgesetzt worden ist; bei den zwei schon vorerwähnten Patienten ist jedoch die Gesamtmenge überschritten worden. Die übrigen mitverwendeten Medikamente sind wie folgt mengenmäßig eingesetzt worden: Vinblastin zwischen 7,5 und 135 mg, Bleomycinum zwischen 10 und 120 mg, Vincristin zwischen 1 und 9 mg, Ifosfamid zwischen 2 und 14 g, Trofosfamid zwischen 700 und 20.000 mg, Prednison zwischen 50 und 5156 mg; außerdem wurde in einem Fall Leukeran mit einer Gesamtmenge von 8 mg verwendet.

Die Entwicklung des Körpergewichtes im Verlauf der Adriamycin-Kombinationsbehandlung zeigt folgende Ergebnisse: Bei 6 Patienten (= 23,1 % aller behandelten Patienten) war die Festsetzung eines Verlaufes nicht möglich, da die Patienten bereits vor Ermittlung von Kontrollkörpergewichten verstorben sind. Bei 57,6 % aller behandelten Patienten wurde eine Abnahme, bei 19,3 % eine Zunahme des Körpergewichtes beobachtet. Die Zunahme des Körpergewichtes belief sich auf einen Rahmen zwischen 1,9 % und 17 % des Ausgangskörpergewichtes, die Abnahme des Körpergewichtes konnte in einem Rahmen von 2,8 % und 11,3 % des Ausgangskörpergewichtes beobachtet werden.

Bei der Betrachtung der röntgenologischen Verlaufskontrolle der Lymphomerkrankung können zum Teil überraschende Ergebnisse beobachtet werden. Aus der nachstehenden Tabelle sind zunächst sowohl die Anzahl der röntgenologisch überwachten Patienten als auch die Körperorgane, die von der Lymphomerkrankung zusätzlich betroffen waren, zu ersehen.

Befallene Körperorgane	alleiniger Lungenbefall	alleiniger Befall d. Knochen-systems	Befall v. Lungen- und Knochen-system	Befall sonst. Organe (Gehirn, Milz)	kein zusätzlicher Organbefall	Gesamt
Anzahl d. Patienten	16 = 61,6%	2 = 7,7%	3 = 11,5%	2 = 7,7%	3 = 11,5%	26 = 100%

Von den 16 Patienten, bei denen zusätzlich ein ausschließlicher Lungenbefall festgestellt worden war, konnten nur 6 Patienten einer Verlaufskontrolle zugeführt werden. Bei 10 Patienten war eine röntgenologische Überwachung wegen des rapide fortschreitenden Krankheitsverlaufes und des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten nicht möglich. Von den längerfristig beobachteten 6 Patienten wurde im Verlauf von 6 Monaten bei 3 Patienten eine deutliche Abnahme der seinerzeit festgestellten Lungenherde diagnostiziert. Bei 2 Patienten mußte dagegen eine Größenzunahme der Lungenherde innerhalb einer Kontrollzeitspanne von 3 bis 6 Monaten beobachtet werden.

Bei den 2 Patienten, die einen ausschließlichen zusätzlichen Knochenbefall aufwiesen, wurde innerhalb eines Zeitraumes von 5 bzw. 12 Monaten weder eine Zu- noch eine Abnahme der zuerst festgestellten Knochenherde beobachtet.

Die 3 Patienten, die einen kombinierten Lungen- und Knochenbefall aufwiesen, zeigten im Behandlungsverlauf unterschiedliche Therapieergebnisse. Bei einem Patienten war eine röntgenologische Verlaufskontrolle wegen schnell fortschreitendem Krankheitsverlauf und schlechtem Allgemeinzustand unmöglich. Einem weiteren Patienten konnte nach 12-monatiger Behandlung ein Stillstand sowohl der Lungen- als auch der Knochenherde bescheinigt werden. Der letzte Patient dieser Behandlungsgruppe wies nach 8-wöchiger Behandlung eine Zunahme der Lungenherde auf, im Knochensystem konnte innerhalb einer Kontrollspanne von 6 Monaten weder eine Zu- noch eine Abnahme der festgestellten Knochenherde beobachtet werden.

Die beiden Patienten, bei denen zusätzlich andere Organe befallen waren (Gehirn und Milz), konnten einer weiteren Verlaufskontrolle nicht zugeführt werden, da sie bereits kurz nach Behandlungsbeginn ad exitum kamen.

Bei den 3 Patienten, die keinen zusätzlichen Organbefall aufwiesen, konnte auch nach einer Behandlungsdauer von 8 Monaten kein weiterer zusätzlicher Organbefall röntgenologisch diagnostiziert werden. Diese Patienten wiesen einen alleinigen diffusen Befall der Lymphknoten auf.

Hinsichtlich der laborchemischen Daten fallen ebenfalls einige Besonderheiten auf.

Die Entwicklung der BSG innerhalb des Behandlungsverlaufes ist aus Übersicht 26 zu ersehen. Von den behandelten 26 Patienten konnten 21 Patienten der Verlaufskontrolle zugeführt werden, bei 5 Patienten war eine wiederholte laborchemische Kontrolle wegen eines kurzen rapide verlaufenden Krankheitsbildes nicht möglich. Von den 21 der Verlaufskontrolle zugeführten Patienten konnte bei 9 Patienten eine konstante Abnahme der erhöhten BSG-Werte beobachtet werden; die weitreichendste Abnahme wurde bei den Patienten beobachtet, die einen erhöhten BSG-Ausgangswert zwischen 50 und 80 aufwiesen. Bei weiteren 3 Patienten wurde eine Zunahme der BSG-Ausgangswerte beobachtet. Hier waren aber nur solche Patienten betroffen, die einen BSG-Ausgangswert bis 80 aufwiesen. Eine weitere Zunahme erhöhter BSG-Ausgangswerte von über 80 wurde nicht festgestellt. Schließlich konnte bei 9 weiteren Patienten sowohl eine Zu- als auch Abnahme der BSG-Ausgangswerte festgestellt werden. Bei dieser Patientengruppe wurden Zunahmen der anfänglichen BSG-Werte bis zu 78,3 % beobachtet, andererseits konnten auch Abnahmen anfänglicher BSG-Werte bis zu 100 % der Ausgangswerte festgestellt werden.

Die Entwicklung des Hb-Gehaltes im Blut ist aus Übersicht 27 zu ersehen. Von 26 Patienten, die der laborchemischen Verlaufskontrolle zugeführt wurden, war bei 2 Patienten eine Verlaufskontrolle unmöglich. Die Abnahme des Hb-Gehaltes im Blut wurde bei 11 Patienten im Verlaufe der Behandlung beobachtet. Bei dieser Patientengruppe waren sogar Abnahmen bis zu 51,2 % der Hb-Ausgangswerte zu beobachten. Dagegen war bei 8 Patienten eine Zunahme des Hb-Gehaltes trotz intensiver zytostatischer Behandlung festzustellen. Von der Hb-Zunahme waren vornehmlich solche Patienten betroffen, die einen Ausgangs-Hb-Wert unter 12 g% aufwiesen. Die Zunahmerate betrug bis zu 39,2 % des Hb-Ausgangswertes. Bei 5 weiteren Patienten konnten Schwankungen zwischen Zu- und Abnahme der Hb-Ausgangswerte festgestellt werden.

Aus Übersicht 28 kann die Entwicklung der laborchemischen Werte der alkalischen Phosphatase ersehen werden. Bei 3 Patienten war eine Verlaufskontrolle aus den schon zuvor geschilderten Gründen unmöglich; bei 8 Patienten bewegten sich Abnahmen erhöhter AP-Werte zwischen 4,4 % und 77,6 % der erhöhten Ausgangswerte. Bei 5 Patienten mußte jedoch eine Zunahme der AP-Ausgangswerte festgestellt werden, hier waren vornehmlich die Patienten betroffen, die einen Ausgangswert an alkal. Phosphatase bis zu 100 mU aufwiesen. 9 Patienten wiesen sowohl eine Zu- und Abnahme der AP-Werte auf; die Zunahme der Ausgangswerte betrug bis zu 64,9 %, die Abnahme dagegen belief sich auf Werte bis zu 515,3 % der seinerzeit festgestellten Ausgangswerte.

Übersicht 26: Die Entwicklung der BSG nach der ersten Stunde unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 26 an Lymphomen erkrankten Patienten

BSG-Ausgangswert	Anzahl der Patienten mit Verlaufsform	Abnahme der BSG		Zunahme der BSG		Wechsel von Abnahme u. Zunahme der BSG innerhalb d. Behandlungsverlaufs	Anzahl d. Patienten ohne Verlaufsform	
		Anzahl der Patienten	BSG-Werte in % vom Ausgangswert	Anzahl der Patienten	BSG-Werte in % vom Ausgangswert		Abnahme	Zunahme
bis 20	2	-	-	1	14,2 %	1	47,3 %	31,5 %
20 - 50	13	4	6,7-85 %	1	25 %	5	62 %	100 %
50 - 80	6	2	28,3-86,4 %	1	8,7 %	2	78,3 %	93,3 %
über 80	5	3	24,0-53,9 %	-	-	1	39,0 %	8,1 %
Gesamt:	26 = 100 %	9 = 34,6 %	-	3 = 11,5 %	-	9 = 34,6 %	-	-
								5 = 19,3 %

Übersicht 27: Die Entwicklung des Hb-Gehaltes im Blut unter Adriamycin-Kombinationstherapie bei 26 an Lymphomen erkrankten Patienten

Hb-Ausgangswert in g %	Anzahl der Patienten	Abnahme des Hb-Gehaltes		Steigerung des Hb-Gehaltes		Hb-Gehalt in % vom Ausgangswert	Hb-Gehalt in % vom Ausgangswert	Wechsel von Abnahme u. Zunahme des Hb-Gehaltes innerhalb des Behandlungsverlaufes		Anzahl d. Patienten		Hb-Werte in % vom Ausgangswert		Anzahl d. Patienten ohne Verlaufsform
		Anzahl d. Patienten	% vom Ausgangswert	Anzahl d. Patienten	% vom Ausgangswert			Anzahl d. Patienten	% vom Ausgangswert					
unter 12	14	3	9,0 - 39,3 %	7	1,4-39,2%			2	8,1 %			21,1 %		2
12 - 13	6	3	1,2 - 51,2 %	1	6,4-18,1%			2	55 %			5 %		-
13 - 14	4	3	1,1 - 25,8 %	-	-			1	10,3 %			8 %		-
über 14	2	2	3,9 - 32,3 %	-	-			-	-			-		-
Gesamt:	26 = 100 %	11 = 42,4 %	-	8 = 30,8 %	-			5 = 19,2 %	-			-		2 = 7,6 %

Übersicht 28: Die Entwicklung des AP-Gehaltes im Blut unter Adriamycintherapie bei 26 an Lymphomen erkrankten Patienten

AP-Ausgangswert in mU	Anzahl der Patienten	Abnahme der AP Anzahl der Patienten	AP-Werte in % vom Ausgangswert	Zunahme der AP Anzahl der Patienten	AP-Werte in % vom Ausgangswert	Wechsel von Abnahme u. Zunahme der AP innerhalb des Behandlungsverlaufs Anzahl der Patienten	AP-Werte in % vom Ausgangswert Abnahme Zunahme	Anzahl d. Patienten ohne Verlaufsform
bis 100	9	-	-	4	3,3-76,2 %	5	46,6 % 374,4 %	-
100 - 200	7	3	4,4-67,7 %	-	-	2	39 % 119,5 %	2
200 - 300	2	1	56,7-52,9 %	-	-	1	37,3 % 515,3 %	-
300 - 400	2	1	61,6-23,3 %	1	35,5 %	-	-	-
über 400	5	3	16,5-77,6 %	-	-	1	64,9 % 104,8 %	1
Gesamt:	25*) = 100 %	8 = 32 %	-	5 = 20 %	-	9 = 36 %	-	3 = 12 %

*) Bei 1 Patienten ist aus nicht näher bekannten Gründen überhaupt kein Ausgangswert für die Bestimmung der AP bestimmt worden; Verlaufskontrollen wurden ebenfalls nicht durchgeführt.

Bei der Behandlung der Lymphome erscheint der nachfolgende Krankheitsverlauf ein Beispiel für das gute Ansprechen der Chemotherapie zu sein:

Der männliche Patient H.W.R. (Patient Nr. 8 der Übersicht 20) konnte im April 1968 ganz plötzlich nicht mehr sprechen, es wurde eine Verschattung in der rechten Thoraxhälfte festgestellt. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde dann eine Thorakotomie durchgeführt, der dabei entfernte Tumor erwies sich histologisch als ein Sarkom vom lymphoide-zelligen Typ im hinteren Mediastinum. Im Anschluß an die Thorakotomie wurde eine Strahlentherapie angeschlossen. Bis zum Jahre 1972 hatte der Patient dann kaum weitere Beschwerden geäußert, erst Mitte des Jahres 1972 traten Schluckbeschwerden auf, außerdem klagte der Patient über starke Schmerzen in der rechten Schulter, die dann auch bis in den Arm ausstrahlten. Der Patient hatte außerdem keinen Appetit und konnte in wenigen Wochen eine ausgedehnte Gewichtsabnahme verzeichnen. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten sich dann eine obere Einflußstauung mit Einengung der Trachea und ein Zwerchfellhochstand, die auch röntgenologisch nachgewiesen werden konnten. Ein Befall der Lungen oder des Knochensystems konnte jedoch röntgenologisch nicht nachgewiesen werden. Trotzdem klagte der Patient über heftige rechtsseitige atemabhängige Thoraxschmerzen sowie weiterhin ausgeprägte reißende Schmerzen der rechten Schulter und des rechten Armes. Bei Beginn der zytostatischen ADR-Kombinationsbehandlung mit ADR, IX, VEL, Ultralan und Decortin konnte 14 Tage nach Behandlungsbeginn eine Besserung der Atembeschwerden und der Schmerzen der rechten Schulter sowie des rechten Armes festgestellt werden. Bei gleichbleibender Kombinationstherapie wurden dann im Verlauf von weiteren vier Monaten die zu Beginn der Behandlung geäußerten Beschwerden weitgehend zum Verschwinden gebracht, der Patient konnte sogar nach Hause entlassen werden. Dieser Zustand weitgehender subjektiver Beschwerdefreiheit hielt noch weitere zwei Monate unter gleichbleibender Medikation an. Während eines häuslichen Aufenthaltes des Patienten entwickelte sich jedoch in kurzer Zeit eine ausgeprägte Dyspnoe mit nachfolgendem

Lungenoedem, an dem der Patient letztlich dann im Monat Oktober 1975 verstorben ist. Eine Sektion wurde von den Angehörigen des Patienten abgelehnt.

Kombinationstherapie mit Adriamycin bei allen
"sonstigen" Tumoren

Die zuvor erwähnten und näher beleuchteten Mammakarzinome und Lymphome bilden mit Abstand die weitaus größte Anzahl der in der Medizinischen Universitätsklinik Münster sowie dem Clemenshospital Münster und dem Stadt- und Kreiskrankenhaus Nordhorn mit Adriamycin behandelten Patienten. Alle anderen "sonstigen" Tumorerkrankungen spielen demgegenüber zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle. Es erscheint deshalb in diesem Rahmen unmöglich, spezielle Aussagen zu bestimmten Tumorgruppen - wie zuvor beim Mammakarzinom und bei den Lymphomen - zu machen; vielmehr kann nur eine allgemein gefaßte Zusammenfassung gegeben werden. Aus der Übersicht 29, die als Zusammenfassung aller "sonstigen Tumorerkrankungen" zu betrachten ist, kann zunächst die jeweilige Art des Tumors, die Anzahl der Erkrankungen und die Geschlechtsaufteilung, die Zeitdauer des Behandlungszeitraumes und die Überlebenszeit vom ersten Tag der Adriamycin-Kombinationsbehandlung ersehen werden. Übersicht 30 gibt die entsprechenden Hinweise auf die Art der zytostatischen Kombinationsbehandlung dieser "sonstigen" Tumoren. Es fällt bei näherer Betrachtung auf, daß eine Remission sowohl des kleinzelligen als auch des Plattenepithelkarzinoms des Bronchialsystems überhaupt nicht erreicht werden konnte. Sämtliche Patienten gaben überhaupt keine Besserung der Beschwerden an, ein Ansprechen des Tumors sowie die Beeinflussung der laborchemischen Ausgangswerte konnte ebenfalls im wesentlichen nicht erreicht werden. Von dem "Sonderfall" einer 8-monatigen Überlebenszeit beim kleinzelligen Bronchialkarzinom abgesehen, konnte im Durchschnitt nur eine Lebensdauer der erkrankten Patienten von weiteren 3 bis 4 Monaten erreicht werden.

Bei näherer Betrachtung der malignen Hoden-Neoplasmen fällt eine erhebliche Remission bei allen 6 Patienten auf, die an einem Teratom erkrankt gewesen sind. Von diesen 6 Patienten leben noch insgesamt 3 Patienten beim Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung. Die Überlebenszeit beläuft sich auf Zeitspannen zwischen 2 und 15 Monaten seit Erkrankungsbeginn, die Behandlungsdauer ist zwischen 2 und

9 Monaten bisher deutlich höher als bei allen sonstigen zur Betrachtung heranstehenden und an einem Karzinom erkrankten Patienten. Beim Seminom scheint die Erfolgsquote deutlich herabgesetzt. Hier ergaben sich bei 2 Patienten Überlebenszeiten zwischen 4 und 7 Monaten vom ersten Tag der ADR-Kombinationstherapie an gerechnet, die Behandlungsdauer erstreckte sich auf einen Zeitraum zwischen 4 und 6 Monaten.

Im übrigen fallen von den sonstigen Tumoren nur noch vereinzelte und aus dem Durchschnitt herausragende Ergebnisse auf. So konnte bei den Knochentumoren - es handelte sich in je einem Fall um ein Spindelzellsarkom, um ein anaplastisches Knochenkarzinom, ein Ewing-Sarkom sowie in drei Fällen um ein Osteosarkom - eine deutliche Remission erreicht werden. Bei diesen Tumoren ist auch ein Fall von Interesse, bei dem eine Überlebenszeit von 39 Monaten erreicht werden konnte. Dieser Patient war an einem histologisch gesicherten Osteosarkom erkrankt, er lebt noch bei Abschluß dieser retrospektiven Betrachtung am 31.7.1977.

In der Behandlung des Plasmozytoms konnten ebenfalls hinsichtlich der Überlebenszeit seit Beginn der Erkrankung Zeitspannen beobachtet werden, die zwischen 6 und 19 Monaten liegen. Auch hier lebt noch 1 Patient am 31.7.1977 bei Abschluß dieser Arbeit.

Allgemein kann festgehalten werden, daß sich das vorhandene Zahlenmaterial in Bezug auf Nichtansprechen oder Erreichen einer Remission deutlich zugunsten einer Reihe von Teilremissionen erreicht werden konnte.

Übersicht 29: Die Aufschlüsselung der "sonstigen" Tumoren nach Art der Erkrankung und Überlebenszeitraum der Patienten

Art des Tumors	Anzahl der Patienten			Zeitspannen von d. histol. Sicherung - 1. ADR-Behandlung in Monaten	Überlebenszeit von 1. ADR-Behandlung bis Tod des Patienten in Monaten	Behandlungszeitraum in Monaten	Anzahl der Patienten für		Bemerkungen
	ges. m. w.						Nichtansprechen der Therapie	Erzielen einer Teilremission	
Tracheal-Ca	8	6	2						
*) Kleinzelliges Ca.	4	3	1	sofort, sofort	3/4/4/8	3/3/4/1	4	-	
*) Plattenepithel-Ca.	4	3	1	sofort, 11, sofort	3/3/3/2	1/2/1/2	4	-	
Maligne Hoden-Neoplasmen	8	6	-						
*) Teratom	6	6	-	1/10/37/12/16/36	15 ⁺ /5/5 ⁺ /12/6/2	9/4/5/8/4/2	-	6	*) Die Patienten lebten noch am 31.7.1977
*) Seminom	2	2	-	4/8	7/4	6/4	1	1	
Unbekannte Primärtumoren	6	2	4	0/12/0/1/0/0	11/2/4/1/1/1	1/1/1/4/1/6	3	3	
Knochentumoren (Spindelzellsarkom, anaplastisches Knochenkarzinom, Ewing-Sarkom, Osteosarkom)	5	2	3	29/1/60/13/9	39 ⁺ /12/26/2/10	9/2/6/5/16	1	4	*) Der Patient lebte noch am 31.7.1977
Plasmozytom	3	2	1	44/104/15	19/6 ⁺ /9	5/2/4	1	2	*) Der Patient lebte noch am 31.7.77
Mediastinal-tumoren (anaplastisches Karzinom d. oberen Mediastinums)	2	2	-	0/4	1/1	1/1	2	-	
Tonsillen-Parotistumor	2	2	2	5/1	6/5	2/4	1	1	
Leukosen (AML, ALL)	2	2	-	25/15	1/9	5/1	1	1	
doppelte Karzinome (voneinander unabhängig)	2	2	-	1/12	9/1	1/8	1	1	
Gefäßtumoren	1	1	-	1	1	1	1	-	
NNR-Karzinom	1	-	1	1	1	1	-	1	
Portio-Karzinom	1	-	1	13	5	2	-	1	
Neurofibro-Sarkom	1	-	1	5	2	2	-	1	
Harnblasen-Ca.	1	1	-	5	2	2	-	1	

Übersicht 30: Art der zytostatischen Kombinationsbehandlung
der "sonstigen" Tumoren nach Übersicht 29

zu	
lfd.Nr.	Art der Kombinationstherapie
1 a)	ADR, BLE, IX - ADR, BLE, HOL, BEL, DEC - ADR, DEC
b)	ADR, VEL, IX, DEC - ADR, BLE, IX, DEC - ADR, HOL, DEC
2 a)	BLE, ADR, HOL - ADR, BLE, HOL, VEL - ADR, BLE, HOL, DEC
b)	ADR, BLE, HOL - ADR, BLE, IX, DEC, HOL
3	ADR, BLE, IX - ADR, HOL
4	ADR, HOL, BLE, DEC - ADR, IX, DEC
5	ADR, HOL, DEC - ADR, U, DEC
6	ADR, BLE, HOL - ADR, VEL, HOL, DEC
7	ADR, BLE, HOL, DEC
8	ADR, VEL, HOL, DEC - ADR, VEL
9	ADR, BLE, IX, DEC - ADR, VEL, IX, DEC, MET
10	ADR, VEL, IX, DEC
11	VEL, ADR, IX, DEC
12	ADR, BLE, IX
13	ADR, VEL, HOL
14	ADR, BLE, DEC

Die Nebenwirkungen des Adriamycins

Aufgrund eines bekannten und breiten kardiotoxischen Wirkungsspektrums darf die applizierte Menge an Adriamycin eine Gesamtdosis von 500 - 550 mg/m² Körperoberfläche bei jedem einzelnen Patienten nicht überschritten werden (6). Auch hinsichtlich der Einzeldosierung sind besondere Verhaltensregeln zu beachten: Bei der Monotherapie werden Einzeldosen von 75 mg/m² Körperoberfläche in dreiwöchigen Abständen, bei der Polychemotherapie Einzeldosen von 60 mg/m² alle 3 Wochen verabfolgt. Bei Hämoblastosen beträgt die Injektionsmenge an Adriamycin täglich 0,6 mg/kg Körpergewicht für die Dauer von 3 Tagen oder täglich 0,8 mg/kg Körpergewicht für die Dauer von 2 Tagen, wobei ein injektionsfreies Intervall von 10 Tagen nicht unterschritten werden sollte (6).

Die einzelnen Dosierungsvorschriften unter Beachtung der jeweiligen Höchstmengen sind der Grund dafür, daß die als Einzeldosis verabfolgten Mengen an Adriamycin nach der m²-Körperoberfläche des jeweiligen Patienten berechnet werden mußten. Dafür wurde die Umrechnungsformel von Dubois und Dubois zugrunde gelegt: Körperoberfläche in cm² = Gewicht in Kilogramm^{0,475} x Größe in cm^{0,725} x 71,84 (6). Es ist dabei festzustellen, daß die Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche an verabreichtem Adriamycin nur bei 2 Patienten überschritten worden ist. Bei diesen beiden Patienten sind insgesamt 610,2 mg/m² Körperoberfläche bzw. 728,3 mg/m² Körperoberfläche Adriamycin in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht worden. Sämtliche übrigen Patienten erhielten in Bezug auf die verabfolgte Gesamtmenge nicht größere Mengen als im Rahmen der vorerwähnten Höchstbegrenzungen. Adriamycin wurde ganz vereinzelt als Monotherapeutikum, im allgemeinen jedoch innerhalb einer Polychemotherapie meist direkt intravenös verabfolgt.

Die bekannten Nebenwirkungen des Adriamycins, sie sind im übrigen jeweils mehr oder weniger stark ausgeprägt auch für viele andere zytostatische Therapeutika wegen ihrer Wirkung auf Gewebe mit hoher Teilungsrate charakteristisch, lassen sich in folgende Gruppen unterteilen:

1. Kardiotoxizität
2. Aloziepie
3. Schädigung des Knochenmarks, die anhand von Blutbildveränderungen nachgewiesen werden kann
4. Auftreten von Stomatitis und Soor-Infektionen als Ausdruck einer Mitbeteiligung des Immunsystems
5. gastro-intestinale Beschwerden, die sich in Brechreiz Durchfall, Abdominalschmerz und Appetitlosigkeit äußern
6. Allgemeinreaktionen wie Fieber und Übelkeit

Die kardiotoxische Wirkung von Adriamycin, wegen der vitalen Bedeutung und pharmakologischen Spezifität soll sie an erster Stelle betrachtet werden, äußerte sich in einem durch das EKG erfaßten kardiologischen Erscheinungsbild. Sie konnte einerseits mehrfach in leichteren Fällen in Form der Sinustachykardie und der Störung der ventrikulären Repolarisation bzw. dem Auftreten von Erregungsrückbildungsstörungen beobachtet werden; andererseits traten aber Herzfunktionsstörungen in Form der Arrhythmie sowie des Rechts- und Linksschenkelblocks ein. Überraschend konnten aber auch Fälle beobachtet werden, bei denen sowohl von seiten des subjektiven kardiologischen Erscheinungsbildes der Patienten als auch aufgrund elektrokardiographischer Untersuchungen trotz mehrfacher Applikation von Adriamycin überhaupt keine Veränderungen der Herzfunktion festgestellt wurden. In diesen Fällen lagen altersentsprechende bzw. normale EKG-Funktionen vor. Dieses unterschiedliche Wirkungsspektrum von Adriamycin auf die Funktion des Herzens ist deshalb bei allen 112 mit Adriamycin behandelten Patienten näher untersucht worden; besonders interessierten dabei die applizierten Mengen an Adriamycin in Abhängigkeit zu EKG-Veränderungen.

Es konnten insgesamt alle 112 Patienten mit zusammen 249 aufgezeichneten EKG-Befunden der systematischen Auswertung zugeführt werden. Bei 7 Patienten wurde jedoch zu Beginn der ADR-Therapie kein EKG aufgezeichnet, so daß nicht zweifelsfrei gesichert ist, ob die entstandenen EKG-Veränderungen bereits vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind oder mit der kardiotoxischen Wirkung von Adriamycin zu erklären sind. Diese 7 Patienten mußten dann wie 2 weitere Patienten, bei denen keine Verlaufskontrolle hinsichtlich von Herzuntersuchung und EKG-Ableitung durchgeführt worden ist, in der weiteren Auswertung der kardiotoxischen Wirkung von ADR außer Betracht bleiben. Die verbleibenden 103 Patienten konnten jedoch dann ausnahmslos einer eingehenden Auswertung zugeführt werden.

Von diesen 103 Patienten blieben insgesamt 84 Patienten (= 81,5 % aller der Auswertung zugeführten Patienten) ohne nachweisbare EKG-Veränderungen, bei 19 Patienten (= 18,5 % aller der Auswertung zugeführten Patienten) konnten dagegen Abweichungen vom normalen EKG-Verlauf unter Berücksichtigung der vorhandenen Vorbefunde beobachtet werden. Die Aufschlüsselung der Anzahl der Patienten in Bezug zu den verabfolgten ADR-Mengen gibt in der Übersicht 31 nähere Hinweise.

Dabei ist besonders auffällig, daß die meisten EKG-Veränderungen bei solchen Patienten beobachtet werden konnten, die ADR in einer Gesamtdosis zwischen 100 - 200 mg erhalten hatten. Die wenigsten EKG-Veränderungen wiesen die Patienten auf, die eine Gesamtdosis an Adriamycin bis zu 100 mg appliziert bekommen hatten; diese Patientenanzahl bezogen auf die 103 der Auswertung zugeführten Gesamtpatienten.

Die 19 Patienten, bei denen pathologische EKG-Aufzeichnungen unter der Behandlung von Adriamycin aufgezeichnet werden konnten, sind weiter aufgeschlüsselt worden. Die Übersicht 32 gibt hierüber nähere Erläuterungen.

Gesamtdosis Adriamycin	Anzahl der Gesamtpatienten		Anzahl der Patienten ohne EKG-Veränderungen		Anzahl der Patienten mit EKG-Veränderungen		Anzahl der gleichartig behandelten Patienten in % der Gesamtpatienten
	absolut	% der 103 Ge- samtpatienten	absolut	% der 103 Ge- samtpatienten	absolut	% der 103 Ge- samtpatienten	
bis 100 mg	57	55,3	53	51,4	4	3,9	7,0
100 - 200 mg	20	19,5	14	13,6	6	5,9	30,0
200 - 300 mg	14	13,6	10	9,7	4	3,9	28,5
300 - 400 mg	6	5,8	4	3,9	2	1,9	33,3
über 400 mg	6	5,8	3	2,9	3	2,9	50,0
Gesamt:	103	= 100 %	84	= 81,5 %	19	= 18,5 %	-

Übersicht 31: Die kardiologischen Nebenwirkungen von Adriamycin bei 103 Patienten, die an einem malignen Tumor erkrankt waren, in Abhängigkeit zu den verabfolgten Gesamtmengen

Art der EKG-Veränderungen

	S o f o r t t y p		o p ä t t y p			Gesamt
	Störung der ventrikulären Repolarisation erregungsrückbildungsstörungen	Sinustachykardie	Arrhythmie Rhythmusstörungen	av-Block Überleitungsstörungen	Schenkelblock	
	festgestellte Häufigkeit absolut	festgestellte Häufigkeit absolut	festgestellte Häufigkeit absolut	festgestellte Häufigkeit absolut	festgestellte Häufigkeit absolut	festgestellte Häufigkeit absolut
bis 100 mg	5	1	-	-	-	6
100 - 200 mg	6	6	2	2	-	16
200 - 300 mg	2	2	1	-	1	6
300 - 400 mg	2	1	-	-	-	3
über 400 mg	1	-	-	-	2	3
Gesamt:	16 = 47,0 %	10 = 29,4 %	3 = 8,9 %	2 = 5,8 %	3 = 8,9 %	34=100%

Übersicht 32: Die Art der EKG-Veränderungen bei 19 Patienten, die unter Adriamycin-Therapie pathologische EKG-Befunde aufwiesen

Die weitaus meisten EKG-Veränderungen betrafen den Soforttyp der EKG-Veränderungen in Form der Sinustachykardie und der Störung der ventrikulären Repolarisation bzw. das Auftreten von Erregungsrückbildungsstörungen; hier sind 76,4 % aller beobachteten EKG-Veränderungen bei Patienten mit einem pathologischen EKG festgestellt worden. Weiterhin scheint auch festzustehen, daß die vorerwähnten Störungen im weitaus größten Teil bei den Patienten eintraten, die Adriamycin in einer Gesamtdosis von 100 - 200 mg in Zeitabhängigkeit zu vorangegangenen und nachfolgenden Elektrokardiogrammen erhalten haben; insgesamt sind 35,4 % dieser beobachteten "leichten" EKG-Veränderungen innerhalb dieses Dosisbereiches aufgetreten. In einem Gesamtdosisbereich bis 100 mg verabfolgtem Adriamycin traten ebenfalls noch 17,6 % "leichte" EKG-Störungen auf, bezogen auf die Gesamtzahl aller beobachteten EKG-Veränderungen. Eine Steigerung der Gesamtdosis von Adriamycin scheint diese EKG-Veränderungen nicht weitergehend zu beeinflussen. Es konnte jedoch auch vereinzelt eine Rückbildung von pathologischen EKG-Erscheinungen beobachtet werden, die erstmals unter der Gabe von ADR aufgetreten waren.

Die schweren Formen der EKG-Veränderungen sind im wesentlichen in dem Gesamtdosisbereich 100 - 200 mg ADR beobachtet worden. Hier mußten 11,8 % aller beobachteten EKG-Veränderungen auf diesen Dosisbereich bezogen werden. Bei diesen Patienten handelte es sich um Personen, die zum größten Teil das 55. Lebensjahr bereits überschritten hatten und bei denen deshalb eine vorsichtigere Behandlung mit ADR angegangen werden mußte. Erstaunlich ist auch das gehäufte Auftreten eines Schenkelblocks (5,3 % aller beobachteten EKG-Veränderungen) bei den Patienten, die eine Gesamtdosis von mehr als 400 mg Adriamycin erhalten hatten und bei denen das erstmalig vor Behandlungsbeginn angefertigte EKG einen normalen altersentsprechenden Befund aufwies.

Aus der Betrachtung sämtlicher ermittelter Daten für EKG-Veränderungen bei der ADR-Therapie kann geschlossen werden, daß sowohl für leichte als auch schwerere Formen der EKG-Veränderungen der Gesamtdosisbereich von 100 - 200 mg Adriamycin entscheidend mit dazu beiträgt, daß erhebliche EKG-Abweichungen von der Norm in Kauf genommen werden müssen.

Die Knochenmarkshemmung und die damit verbundene Wirkung auf das blutbildende System konnte vornehmlich in einer Verminderung der Leuko- und Thrombozyten beobachtet werden. Es bestand jedoch eine Abhängigkeit dieser Leuko- und Thrombozytopenie von der Höhe der Dosierung des Adriamycins, der mitverwendeten anderen Zytostatika und der Regenerationsgeschwindigkeit des Knochenmarks. Ein langsamer Anstieg auf normale Werte erfolgte in fast allen Fällen, wenn gleich die Abstände der Regeneration des blutbildenden Systems mit der Zunahme der Behandlungsdauer und Zytostatikamengen länger wurden. Das Auftreten der Leukopenie konnte bei fast allen Patienten nach der ADR-Kombinationsgabe beobachtet werden. Leukozytenwerte im peripheren Blut von 3000 Zellen/mm³ wurden mehrfach wiederholt beobachtet, ein Abfall unter 1000 Zellen/mm³ kam jedoch nur in wenigen Einzelfällen in Betracht.

Ein Thrombozytenabfall konnte ebenfalls grundsätzlich festgestellt werden. Es fällt bei der Auswertung der entsprechenden Daten auf, daß ein Absinken der Thrombozyten auf Werte zwischen 60.000 und 80.000/mm³ wiederholt beobachtet werden konnten. In einigen wenigen Einzelfällen wurden sogar Werte zwischen 8.000 bis 10.000 Thrombozyten/mm³ erreicht. Der Abfall der Thrombozyten konnte zu Beginn der Adriamycin-Kombinationsbehandlung zunächst in größeren Zeitabständen festgestellt werden; mit steigenden Behandlungszeiträumen mußte jedoch der fortlaufende Thrombozytenabfall in immer kürzeren Zeitabständen in Kauf genommen werden.

Die Nebenwirkungen des Adriamycins auf das rote Blutbild bestanden im wesentlichen neben einer vornehmlichen Depression des Hämoglobins im Blut in einem Absinken von Erythrozyten nach einer Adriamycin-Kombinationsbehandlung. Im allgemeinen wurden jedoch keine therapeutischen Folgerungen aus diesem Erscheinungsbild gezogen, Blutübertragungen alleine aus diesem Grunde konnten in keinem Fall belegt werden.

Die im allgemeinen aufgetretene Reversibilität aller vorbeschriebenen Nebenwirkungen auf das Blutbild muß besonders erwähnt werden.

Augenfällige Nebenwirkung der Adriamycin-Kombinationsbehandlung ist der Verlust der Haare, zu dem es in fast allen Fällen, besonders jedoch nach längeren Behandlungsintervallen und steigenden Zytostatikadosen, gekommen ist. Bei einer Patientin führte die Aloziepie zu depressiven Verstimmungen, die einer fachärztlichen Behandlung bedurften. Ansonsten wurde jedoch der Haarausfall als unvermeidliche Nebenwirkung der zytostatischen Kombinationstherapie nach entsprechender Aufklärung der Patienten toleriert; in Einzelfällen kam es nach Absetzen von unverträglichen Zytostatika und Austausch gegen ähnlich wirkende Chemotherapeutika ebenso wie nach Vergrößerung der Behandlungszeiträume zu einem Nachwachsen des Haares. Der Haarausfall und die damit verbundene Wirkung auf die Patienten konnten durch Verordnen einer Perücke fast immer kompensiert werden.

Stomatitis und gastro-intestinale Beschwerden traten nur in wenigen Einzelfällen auf. Die entsprechende medikamentöse Behandlung zeigte fast immer einen Rückgang dieser Beschwerden.

Die sonstigen Beschwerden - zum Beispiel Herpes zoster, allergische Hauterkrankungen und leichtere Infektionen des Bronchialsystems sowie Oedeme in den unteren und oberen Extremitäten - waren vornehmlich vorübergehender Natur und konnten durch entsprechende pharmakologische Behandlung zum Verschwinden gebracht werden.

Auch der Anstieg der Körpertemperatur war nur selten zu beobachten. Es kam meist zu leichten Erhöhungen der Körpertemperatur, in zwei Fällen wurde zeitweise ein Fieberanstieg bis 40° C beobachtet. Es handelte sich hierbei um zwei Patienten, (Nr. 8 und 10 der Übersicht 5) die wegen eines Mammakarzinoms mit einer Kombinationstherapie von ADR/VEL/IX behandelt worden waren. Ein Zusammenhang mit der Adriamycin-Kombinationsbehandlung dürfte jedoch nicht abzuleiten sein, zumal bei beiden Pat. vor Beginn des Fieberschubes leichte Infektionen der Luftwege festgestellt wurden.

Diskussion

Adriamycin gehört mit zu den potentesten Zytostatika, seit es im Jahre 1969 durch BONADONNA et. al erstmals in die Klinik eingeführt wurde. Von diesem Zeitpunkt ab ist es auch unter anderem in der Bundesrepublik Deutschland vor allem in der Therapie von malignen Tumorerkrankungen eingesetzt worden. Die Anwendung dieses Zytostatikums erfolgte dabei sowohl in Form der Monotherapie als auch in der kombinierten Polychemotherapie. Die Vorbehandlung von malignen Tumorerkrankungen durch chirurgische Maßnahmen und durch kombinierte Strahlenbehandlung sowie in Verbindung mit anderen hochwirksamen Chemotherapeutika kann nicht unberücksichtigt bleiben, zumal Adriamycin vornehmlich in den letzten Jahren in einer dritten Stufe nach Vorbehandlung durch Operation und Strahlen besonders beim Mammakarzinom angewandt worden ist.

Die Monotherapie mit Adriamycin ist an der Medizinischen Universitätsklinik Münster überwiegend in den Jahren 1975 und 1976 erfolgt; sie erstreckte sich auf 4 Patienten mit jeweils unterschiedlich lokalisierter maligner Tumorerkrankung. Bei diesen Monotherapien ist ein einheitliches Therapieschema insoweit angewandt worden, als daß bei sämtlichen Patienten nur jeweils eine einzige Behandlungsperiode - bestehend aus 1 bis 4 Adriamycinstößen - durchgeführt werden konnte. Bei den Patienten, die mehrere Adriamycininjektionen verabfolgt bekommen haben, wurde die Zeitspanne zwischen den jeweiligen Einzelinjektionen durch das Abklingen der bekannten obligaten Nebenwirkungen - insbesondere der Leuko- und Thrombopenie - bestimmt; entsprechend den laborchemischen Kontrollen in Bezug auf das Blutbild sind die Abstände zwischen den Einzelinjektionen jeweils größer oder kleiner festgesetzt worden. Ein weitergehender Vergleich mit den Therapieergebnissen anderer Kliniken und Institute, die ebenfalls Adriamycin in der Monotherapie verabfolgt haben, erscheint unter den gegebenen Umständen unmöglich, zumal insbesondere die geringe Anzahl der innerhalb einer

mit Adriamycin angesetzten Monotherapie behandelten Patienten eine umfassende Aussage nicht zuläßt. Die Erfahrungen, die bei der Monotherapie mit Adriamycin hinsichtlich der Nebenwirkungen gemacht worden sind, wurden bei der Gesamtauswertung aller entstandenen Nebenwirkungen in einem gesonderten Kapitel mit verwertet. Eine Heilung konnte bei keinem der 4 Patienten erzielt werden, die relativ kurzen Überlebenszeiten bei 3 behandelten Patienten von 1 bis 5 Monaten seit Beginn der Adriamycin-Monotherapie bestätigt insoweit nur die schon allgemein bekannte Erkenntnis, daß ein sofortiges Ansprechen der Tumorerkrankung auf die Monotherapie mit Adriamycin als Erfolg zu werten ist. In diesem Zusammenhang sei jedoch auch auf das erstaunliche Ergebnis eines Patienten mit einem Osteosarkom hingewiesen, der seit Beginn der ADR-Monotherapie weitere 11 Monate überlebt hat und insgesamt seit Beginn der Erkrankung mit adjuvanter operativer Therapie und adjuvanter Strahlenbehandlung einen Überlebenszeitraum von über 26 Monaten erreichen konnte. Der Patient ist jedoch seit 2 Jahren einem auswärtigen Behandlungszentrum zugeführt worden, so daß eine Aussage hinsichtlich weitergehender Überlebenszeiten unmöglich ist. Die Tatsache aber, daß durch die Anwendung von Adriamycin mehrfach ein Rückgang von aufgetretenen Lungen- und Knochenmetastasen erreicht werden konnte, bestätigt die schon mehrfach gewonnene Erkenntnis, daß bei alleiniger Anwendung von Adriamycin die Erzielung einer Remissionsrate von etwa 30 % im Bereich der Möglichkeiten liegen dürfte.

Bei der Kombinationstherapie von Adriamycin mit anderen Chemotherapeutika lassen sich insbesondere bei der Behandlung des Mammakarzinoms Vergleiche ziehen und Übereinstimmungen mit bereits gewonnenen Erkenntnissen gewinnen. Von den in der Zeit von Juni 1973 bis Juni 1977 am Mammakarzinom erkrankten Patienten sind 45 % der Erkrankten nach einem einheitlichen Behandlungsschema, bestehend aus Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid, behandelt worden, die übrigen 55 % der erkrankten Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Adriamycin und anderen Zytostatika (Ifosfamid, Amethopterin, Cyclophosphamid, Bleomycinum) therapiert.

Das an der Medizinischen Universitätsklinik Münster verwendete Behandlungsschema mit Adriamycin, Vinblastin und Ifosfamid ist eine modifizierte Abwandlung des Behandlungsvorschlages von SALMON und JONES, bei dem bei der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms Adriamycin und Cyclophosphamid eingesetzt worden sind. Die Remissionsquote dieser Kombinationstherapie wird mit 84 % angegeben, wobei Voll- und Teilremissionen zusammengefaßt worden sind (66). Eine gewisse Ähnlichkeit läßt sich bei diesem an der Universitätsklinik Münster angewandten Kombinationsschema auch mit dem Behandlungsvorschlag von BULL feststellen, der eine gemeinsame Anwendung von Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil für sehr sinnvoll erachtet und mit dieser Kombination eine Remission von 63 % erreicht (67).

Es sollen aber andererseits auch nicht die langjährigen Erfahrungen der Arbeitsgruppe SAAK verschwiegen werden, daß beim Mammakarzinom Vollremissionen selten zu erzielen sind. Auch eine Erweiterung der zytostatischen Kombinationstherapie mit mehr als vier zytostatisch wirksamen Substanzen haben die Erfolge nicht verbessern können (64). Aus diesem Grunde sind auch die anderen an der Medizinischen Universitätsklinik Münster angewandten Behandlungsschemata von Interesse, insbesondere dann, wenn mehr als drei andere Zytostatika als Vinblastin und Trofosfamid zusammen mit Adriamycin verabfolgt worden sind.

Eines der Hauptkriterien, mit denen eine Remission nachgemessen werden kann, dürfte die röntgenologische Verlaufsbeobachtung von Metastasen sein. Die röntgenologisch bestätigten Lungenmetastasen konnten sämtlich zumindest zeitweise in der Kombinationsbehandlung mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid entweder teilweise rückgebildet oder sogar hinsichtlich der Größenzunahme zum Stillstand gebracht werden. Bei den aufgetretenen Knochenmetastasen wurde ein Wachstumsstillstand bzw. eine deutliche Abnahme des Wachstums der Knochenmetastasen zu 80 % erreicht. Ein weiteres Kriterium eines Behandlungserfolges, d.h. das Auftreten zumindest einer Teilremission, ist die Beeinflussung der Verlaufsform der laborchemischen Werte. Hierbei ist es insbesondere dann als Erfolg zu werten, wenn eine Senkung einer

deutlich zu Beginn der Behandlung erhöhten BSG und AP erreicht wird und bei Beobachtung des Hb-Gehaltes im Blut innerhalb des Behandlungszeitraumes ein deutliches Absinken in anämische Bereiche (unter 12 mg %) verhindert werden kann. Eine deutliche Senkung der BSG innerhalb des gesamten Behandlungsverlaufes konnte bei 66,6 % aller Patienten erreicht werden, die Herabsetzung der AP wurde bei 50 % aller Patienten bewirkt. Ein Absinken des Hb-Gehaltes in vollständige anämische Bereiche wurde bei 16,6 % aller Gesamtpatienten verhindert, bei 33,3 % mußte zumindest teilweise ein Erreichen von Hb-Werten im Blut unter 12 mg % in Kauf genommen werden. Allerdings kann auch andererseits der Erfolg verbucht werden, daß bei 11,1 % aller Gesamtpatienten trotz zytostatischer Kombinationstherapie eine Zunahme des Hb-Gehaltes im Blut auftrat.

Im teilweisen Gegensatz dazu stehen die gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich der Kombinationsbehandlung mit Adriamycin und anderen Zytostatika als Vinblastin und Trofosfamid. Ein ausschließlicher Rückgang der Lungenmetastasen konnte bei 75 % aller Gesamtpatienten erreicht werden, der Rückgang von nachgewiesenen Knochenmetastasen wurde bei 58,3 % aller Gesamtpatienten erreicht, bei weiteren 16,2 % wurde zumindest ein zeitweiser Wachstumsstillstand der aufgetretenen Knochenmetastasen beobachtet. Bei der Beurteilung der laborchemischen Werte fällt auf, daß bei 60 % aller Patienten nach einem zytostatischen Kombinationsschema ein Absinken der BSG festgestellt wurde, die AP sank bei 52,6 % aller behandelten Patienten. Ein Abfallen der Hb-Werte in anämische Bereiche konnte nur vereinzelt verhindert werden, ein Ansteigen der Hb-Werte trotz zytostatischer Behandlung wurde bei 20 % aller Gesamtpatienten beobachtet.

Die Beurteilung eines übrigen Behandlungserfolges, also einer Remission, bei allen anderen zytostatisch behandelten malignen Tumorerkrankungen erscheint unter den gegebenen Voraussetzungen illusorisch. Dies liegt einerseits darin begründet, daß die Anzahl der zytostatisch behandelten

Patienten zu gering ist, um zuverlässige Aussagen hinsichtlich eines Behandlungserfolges oder Behandlungsmißerfolges machen zu können. Zum anderen lassen die mannigfachen Kombinationsschemata innerhalb der einzelnen malignen Tumorerkrankungen eine nur sehr unzuverlässige pauschale Aussage zu, mit der dann ein Vergleich bestehender Therapieergebnisse durchgeführt werden könnte. Einzelne besonders auffallende Therapieergebnisse können deshalb nur mit allergrößter Vorsicht verallgemeinert werden.

Zusammenfassung

Es wurde eine Auswertung der Therapieergebnisse von 112 in der Zeit von Juni 1973 bis Juni 1977 an der Medizinischen Universitätsklinik Münster, dem Clemenshospital Münster und dem Stadt- und Kreiskrankenhaus Nordhorn mit Adriamycin behandelten Tumorpatienten durchgeführt.

Von den 52 Männern und 60 Frauen litten 40 an Mammakarzinom, 26 an Lymphomen, jeweils 8 an Bronchialkarzinom bzw. malignen Tumoren des Hodens, je 6 Patienten wiesen eine Erkrankung an bösartigen Knochentumoren bzw. nicht näher lokalisierten Primärtumoren auf, 4 Patienten hatten ein Plasmozytom, die restlichen Patienten hatten eine maligne Tumorerkrankung im Mediastinalbereich, im Bereich der HNO-Heilkunde sowie des Urogenitalbereiches.

Die Therapie mit Adriamycin wurde vereinzelt als Mono-, hauptsächlich aber als Kombinationstherapie durchgeführt und zwar überwiegend stationär. Die Dosis der verabreichten Mengen an Adriamycin hielt sich im Regelfall innerhalb des bekannten Behandlungsrahmens, nach dem eine Höchstmenge von 550 mg/m^2 Körperoberfläche für jeden einzelnen Patienten nicht überschritten werden soll; lediglich bei 2 Patienten, bei denen ein Lymphom behandelt worden war, wurde der gesetzte Rahmen um 10,9 % bzw. 32,9 % der Höchstmenge überschritten. Die Dosis eines einzelnen Adriamycinstoßes lag im Regelfall zwischen 20 und 40 mg pro Patient.

Die Monotherapie mit Adriamycin wurde lediglich bei insgesamt 4 Patienten angewendet, vornehmlich in den Jahren 1975 und 1976. Bei einem Patienten wurde noch zusätzlich Prednison eingesetzt.

Die Kombinationstherapie mit Adriamycin wurde mit folgenden Zytostatika durchgeführt: Vinblastin, Trofosfamid, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Amethopterin, Bleomycinum und Vincristin; weiterhin wurde zusätzlich Prednison eingesetzt. Dabei kamen vornehmlich Dreier- und Viererkombinationen zur Anwendung, vereinzelt sind jedoch auch Kombinationsschemata mit mehr als 4 verschiedenen zytostatischen Präparaten eingesetzt worden.

Durch die Monotherapie mit Adriamycin konnte bei 3 Patienten ein wesentlicher Behandlungserfolg nicht erzielt werden, diese Patienten waren bereits 1 bis 4 Monate nach Beginn der Adriamycinbehandlung verstorben. Bei einem Patienten mit einem Osteosarkom konnte jedoch eine deutliche Besserung erreicht werden, d.h. eine mehrfache Rückbildung insbesondere der aufgetretenen Metastasen.

Die Kombinationstherapie mit Adriamycin läßt vornehmlich bei der Behandlung des Mammakarzinoms aussagekräftige Befunde und Ergebnisse zu. Bei der Kombinationstherapie mit Adriamycin, Vinblastin und Trofosfamid wurde bei aufgetretenen Lungen- und Knochenmetastasen ein Rückgang zwischen 80 % und 100 % erreicht, die Kombinationstherapie von Adriamycin mit anderen Zytostatika als Vinblastin und Trofosfamid erbrachte einen Rückgang von nachgewiesenen Lungen- und Knochenmetastasen bei 75 % bzw. 58,3 % aller Gesamtpatienten. Eine Senkung pathologisch aufgetretener laborchemischer Werte hinsichtlich Blutsenkungsgeschwindigkeit und alkalischer Phosphatase wurde bei 60,6 % bzw. 50 % aller nach dem Behandlungsschema Adriamycin, Vinblastin, Trofosfamid behandelten Patienten erreicht. Bei 60 % bzw. 52,6 % aller Patienten, die mit einem anderen Behandlungsschema als Adriamycin, Vinblastin, Trofosfamid therapiert worden waren, konnte ein Rückgang sowohl von erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit als auch erhöhter alkalischer Phosphatase beobachtet werden.

Bei der Adriamycin-Kombinationsbehandlung anderer maligner Tumorerkrankungen kann eine Aussage zum Behandlungserfolg nur sehr unvollständig gemacht werden, weil die Patientenzahl zu gering gewesen ist, um zuverlässige aussagekräftige Befunde belegen zu können. Insgesamt gesehen ist bei der Kombinationsbehandlung mit Adriamycin in fast allen Fällen zumindest eine teilweise Besserung vorhandener Beschwerden und belegbarer pathologischer Befunde erreicht worden. Die Zeitdauer sowohl subjektiver als auch objektiver Besserungsbefunde lag durchschnittlich bei 15 Monaten.

Die Nebenwirkungen des Adriamycins bestanden hauptsächlich in Kardiotoxizität. Veränderungen in Form von leichten Störungen (Sinustachykardie, Erregungsrückbildungsstörungen) als auch schwereren Erscheinungen (Schenkelblock, Arrhythmien) wurden beobachtet.

Eine Thrombopenie konnte wiederholt beobachtet werden, sie war jedoch nie irreversibel.

Literaturnachweis

- (1) Arcamone, F., Franceski, G., Penco, S.
Adriamycin (14-Hydroxydaunomycin)
a Novel Antitumor Antibiotic
Tetrahedron Letters 13 (1969), 1007
- (2) Arcamone, F., Grein, A., Orezzi, P.
Adriamycin, a New Antitumor Antibiotic
from *S. pencetius* var. *caesius*
Biotechnol. Bioeng 11 (1969), 1101
- (3) Arena, E. et al.
Influence of Pharmacokinetic Variations on
the pharmacological Properties of Adriamycin
71⁸ Convegno Farmitalia, International Symposium
on Adriamycin, Milan 9-10 Sept. 1971,
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1972 Seite 96 - 116
- (4) Arena, E., Gebbia, N., Gerbasi, F.
Analysis of the pharmacokinetic characteristics,
pharmacological and chemotherapeutic activity of
14-Hydroxydaunomycin (Adriamycin), a new drug
endowed with an antitumor activity
Arzheim. Forsch. 1971, 21 u. 8, 1258 - 1263
- (5) Arnold, H., und Sinagowitz, E.K.H.
Zur Therapie maligner Hodentumoren
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie
-Round-table-Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977-
Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 1978 S. 243-266
- (6) Benjamin, R.S., Wiernik, P.H., Bachur, N.R.
Adriamycin Chemotherapy - Efficacy, Safety and
Pharmacologic
Basis of an Intermittent single high-dosage schedule
Cancer 33 (1974) S. 19 - 27
- (7) Bertazzolli, A.M., Intini, C., Soldati, M.
Adriamycin Toxicity data
Experientia 1970, 26, 389 - 390
- (8) Bertazzolli, C., Chieli, T., Forni, G.
Chronic Toxicity of Adriamycin: A New Antineoplastic
Antibiotic
Toxicology and applied Pharmacology 21 (1972)
S. 287 - 301

- (9) Bertazolli, G., Chieli, T., Grandi, M.
Adriamycin - an antitumor antibiotic - teratological
study
Farmitalia Research Laboratories - Milan
Confidential Report Nr. 257 (24.4.1970)
- (10) Boll, I. T.M.
Effect of Adriamycin on the cell Kenetics of
human bone marrow in vitro
71^o Convegno Farmitalia - International Symposium
on Adriamycin Milan 9 - 10 Sept. 1971,
Springer-Verlag S. 23 - 25
- (11) Bonadonna, T., de Lena, M., et al.
Combination usage of Adriamycin in maglinant lymphomas
Cancer Chemother. Rep. Part 3, 6 (1975) S. 381
- (12) Bonadonna, G., Monfarolini, S. et al.
Phase I and preliminary phase II
evaluation of Adriamycin (NSC - 123, 127)
Cancer Res 30 u. 10 (1970) S. 2572 - 82
- (13) Bonadonna, G., Monfarolini, S.
Chemotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma
Cancer Treatment Rievieri 1 (1974) S. 167
- (14) Brunner, R.W.
Die nicht chirurgische Behandlung des Bronchial-
Carcinoms
Verlag Hans Huber Bern / Stuttgart / Wien 1973
- (15) Brunner, K.
Neue Aspekte der internistischen Therapie
des Mammacarcinoms
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie - Round-table-
Gespräche Januar 1977 - November 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 315 - 324
- (16) Brunsch, U.
Die Therapie chronischer und akuter Leukämien
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie - Round-table-
Gespräche Januar 1977 - November 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 459 - 463
- (17) Burgess, M.A., Einhorn, L.H., Gottlieb, J.A.
Treatment of metastatic germ zell tumors with
adriamycin, vincristin and bleomycin
AS(0) Abstr. 1975 S. 1094

- (18) Buselmeier, W.
Biologie für Mediziner
Springer-Verlag Berlin 1974 S. 38 - 40

- (19) O'Bryan, R.M., Luce, J.K., Talley, R.W.
Phase II Evaluation of Adriamycin in Human Neoplasia
Cancer 32 (1973) S. 1 - 8

- (20) Carbone, P.P., Kaplan, H.S. et al.
Report of the committee on Hodgkin's
disease staging classification
Cancer Res., 31 (1971) S. 1860

- (21) Carter, S.K.
New drugs on the horizon in bronchogenic carcinoma
Cancer 30 (1972) S. 1402

- (22) Cortes, E.P., Holland, J.F. et al.
Amputation and Adriamycin in primary Osteosarkoma
New Engl. J. Med. 291 (1974), S. 998

- (23) Cortes, P., Holland, J.F., Wang, J.J., Sinks, L.F.
Doxorubicin in disseminated osteosarkoma
Jama 221 (1972) S. 1132 - 1138

- (24) Dold, U.W., Sack, H.
Praktische Tumorthherapie
Thieme-Verlag Stuttgart 1976, S. 48 - 55

- (25) Drings, P.
Die Chemotherapie des Bronchialcarcinoms
Round-table-Gespräche Adriamycin Nov. 1975 - Nov. 1976
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1977 S. 109 - 115

- (26) Drings, P., Rhomberg, W.
Neuere Aspekte in der Behandlung der Sarkome
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie
Round-table-Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 315 - 324

- (27) Drings, P.,
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie des malignen
Lymphoms
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie Round-table-
Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 420 - 423

- (28) Dusonchet, L., Gebbia, N., Gerbasi, F.
Spectrophotofluorometric characterization of
Adriamycin - A new antitumor drug
Pharmacol. Res. Comm. 3 (1971) S. 55 - 65
- (29) Frei III E., Luce, J.K., Middleman, E.
Clinical Trials of Adriamycin
71^o Convegno Farmitalia - International
Symposium on Adriamycin, Milan 9. - 10. Sept. 1971
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1971 S. 153 - 160
- (30) Di Fronzo, Bonadonna, G.
Preliminary studies on the distribution and excretion
of tritiated Adriamycin in Man.
Proc 1^o Congress of the European Association for
Cancer Res. Brussels 14. - 17. Sept. 1970
Abstr. page 25
- (31) Di Fronzo, G., Gambetta, R.A., Lenaz, L.
Distribution and metabolism of Adriamycin in mice,
Comparison with Daunomycin
Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. 16 (1971) S. 572 - 576
- (32) Gallmeier, W.M.
Die Chemotherapie des Mammacarcinoms
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -Round-table-
Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 131 - 136
- (33) Gilladoga, A., Tan, C., Phillips, F., Sternberg, S.
Cardiac Status of Fourty Children Receiving
Adriamycin over 495 mg/m² and Animal Studies
Proc. 65 th Ann. Meet, AACR, 1974
- (34) Göhde, W.
Automation in der quantitativen Zytologie mit dem
Impulszytrophotometer
Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung
der Krebskrankheiten NWR, Heft II,6, (1972) S.255 - 276
- (35) Gross, R.
Pharmakologie der Zytostatika
Internist 12 (1971) S. 90
- (36) Hartwich, G., Fuchs, H.F., Neidhardt, B.
Zytostatische Behandlung teilsynchronisierter Tumoren
Fortschr. Med. 2 (1972) S. 46 - 49

- (37) Hartwich, G., Straube, A.
Chemotherapie maligner Tumoren
med. ass. 6 (1970) S. 38 - 45
- (38) Hartwich, G., Tschätsch, W., Lutz, H.
Zytostatische Kombinationsbehandlung
Deutsche med. Wochenzeitschrift 98 (1973) S. 1203 - 1206
- (39) Höfken, K., Schmidt, C.G.
Neuere Aspekte in der Therapie des Osteosarkoms
Deutsche med. Wochenzeitschrift 101 (1976) S. 251
- (40) Jacobi, H.
Kindliche Tumoren
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -Round-table-
Gespräche Nov. 1975 - Nov. 1976
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1977 S. 171 - 180
- (41) Jaffe, N.
Recent advances in the chemotherapy
of metastatic osteogenic sarkoma
Cancer 30 (1972) S. 1627
- (42) Jungi, W.F.
Neue Möglichkeiten in der Behandlung des Mammacarcinoms
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -Round-table-
Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 149 - 160
- (43) Jungi, W.F.
Intermedizinsche Tumorthherapie
der prakt. Arzt 5 (1977) S. 752 - 764
- (44) Kenis, Y., et al.
Results of a clinical trial with intermitted
doses of adriamycin in lung cancer
Europ. J. Cancer 8 (1972) S. 485
- (45) Kimura, K., Fujita, S., Sakai, Y.
Blood levels, tissue distribution and clinical effects
of Adriamycin
71^o Convegno Farmitalia - International Symposium
on Adriamycin, Milan 9.-10. Sept. 1971
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1971 S. 124 - 134

- (46) Körner, F., Hartmann, M.
Die zytostatische Behandlung maligner Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten Teil-synchronisation
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 26. Tagung vom 24. - 26. Okt. 1974 in München
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin
- (47) Lefrak, E., Pitha, J., Rosenheim, S., Gottlieb, J.
A clinicopathologic Analysis of Adriamycin
Cardiotoxicity
Cancer 32 (1973) S. 302 - 314
- (48) Lenaz, L., Di Fronzo, G., Molinari, R.
Distribution of Daunomycin and Adriamycin in Man.
Adriamycin Review, Part II, European Press Medicon 1975, S. 88 - 99
- (49) Lennert, K., Mohri, N., Stein, H.
The histopathology of malignant Lymphoms
Brit. J. Haematol. (Suppl.) 31 (1975) S. 193
- (50) Di Marco, A., Zunino, F., Silvestrini, R., Gambarneci, C.
Interaction of Soma Daunomycin Derivales with Desoxyribonucleic Acid and ther Biological Activity
Biochem. Pharmacol. 20 (1971) S. 1323 - 1328
- (51) Mayr, A.-C.
Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie fortgeschrittener Tumoren
Der prakt. Arzt 8 (1978) S. 962 - 967
- (52) Middleman, E., Luce, J., Frei, E.
Clinical trials with Adriamycin
Cancer 28 (1971) S. 844 - 850
- (53) Middleman, E., Luce, J., Frei, E.
Clinical trials with Adriamycin
Cancer 28 (1971), 4 S. 844 - 850
- (54) Mostofi, F.K.
Testicular Tumors, Epidemiologic, Etiologic and Pathologic Features
Cancer 32 (1973) S. 1186

- (55) Nagel, G.A.
Das Mammacarcinom der Frau: Neue Möglichkeiten der
zytostatischen Chemotherapie unter besonderer Be-
rücksichtigung des Antibiotikums Adriamycin
Adriamycin - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -
Solide Tumoren, Hämoblastosen, Round-table-Gespräche
Nov. 1975 - Nov. 1976
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1977 S. 61 - 70
- (56) Osicka, R. et al.
Integriertes Programm zur Polychemotherapie und
Radiotherapie inoperabler kleinzelliger Bronchial-
carcinome
Verh.dtsch.Ges. inn. Med. 81 (1975)
- (57) Pfleiderer, A., Doerjer, O., Teufel, G.
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie beim
Ovarialcarcinom
Adriamycin - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -
Solide Tumoren, Hämoblastosen, Round-table-Gespräche
Nov. 1975 - Nov. 1976
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1977 S. 161 - 170
- (58) Di Pietro, Cunsolo, A., De Palo, G.M.
Prime esperienze con l'Adriamicina nella terapia
antiblastica distrettuale mediante infusione arteriosa
G. Clin. Med. 50 (1969), 12, S. 1144 - 1149
- (59) Pralle, H., Löffler, H., Kaiser, D.
Ausgetragene Schwangerschaft bei Monocytenleukämie
R. Gross und J. van de Loo: Leukämie
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1972 S. 361 - 363
- (60) Rhomberg, W.
Neuere Aspekte in der Behandlung der Sarkome
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie, Round-table-
Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 315 - 324
- (61) Rosenberg, S.A.
Report of the committee on the staging of Hodgkin's
disease
Cancer Res 26 (1966) S. 1310
- (62) Samuels, M.L., Holoye, P.Y., Johnson, D.E.
Bleomycin combination therapy in the management
of testicular neoplasia
Cancer 36 (1975) S. 318

- (63) Sauter, Ch.
Die malignen Lymphome, in: Brunner, K.W., Nagel, G.A.
Internistische Krebstherapie
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1976
- (64) Seeber, S.
Zur internistischen Therapie des Bronchialcarcinoms
Neue Möglichkeiten der Chemotherapie - Round-table-
Gespräche Jan. 1977 - Nov. 1977
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1978 S. 227 - 239
- (65) Seeber, S., Gallmeier, W.M.
Neue Chemotherapie (Adriamycin, Bleomycin und Vincristin)
metastasierender maligner Hodenteratome
DMW 100 (1975) S. 1319
- (66) Silvestrini, R., Gambarucci, C., Dasdia, T.
Biological Activity of Adriamycin invitro
Tumori 56, 3 (1970) S. 137 - 148
- (67) Skinner, J.D.
Non seminomatous testis tumors: a plan of management
based on 96 patients to improve survival in all stages
by combined therapeutic modalities
7. Urol. 115, (1976) S. 65
- (68) Statistisches Jahrbuch 1977 für die Bundesrepublik
Deutschland
Kohlhammer-Verlag Stuttgart / Mainz 1977 S. 358 - 359
- (69) Tan, C., Ectubanas, E., Wollner, N.
Adriamycin - An Antitumor Antibiotic in the Treatment
Cancer 32 (1973) S. 9 - 17
- (70) Wheatley, D.N.
Action of Adriamycin on Hela Cells. Evidence of a
G₂ Inhibition
71^o Convegno Farmitalia- International
Symposium on Adriamycin, Milan 9. - 10. Sept. 1971
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1971 S. 47 - 52
- (71) Wilms, K.
Chemotherapie des Mammacarcinoms
Adriamycin - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie -
Solide Tumoren, Hämoblastosen, Round-table-Gespräche
Nov. 1975 - Nov. 1976
Springer-Verlag Heidelberg / Berlin 1977 S. 137 - 148

- (72) Wolff, J.A.
Advances in the treatment of Wilms-Tumor
Cancer 35 (1975) S. 901

- (73) De Vita, V.T., Serpick, A.A., Carbonne, P.P.
Combination chemotherapy in the treatment of
advanced Hodgkin's disease
Ann. intern. Med. 73 (1970)

- (74) Zunino, F., Gambetta, R., Di Marco, A., Zaccara, A.
Interaction of Daunomycin and its Derivatives with DNA
Biochim. Biophys. Acta 277 (1977) S. 489 - 498

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Ritter, Oberarzt in der Medizinischen Klinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, bin ich für die Überlassung des Themas meiner Arbeit, für viele freundliche Ratschläge und für die Korrektur der Arbeit sehr dankbar.

Herrn Prof. Dr. med. H. Portheine, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin des Stadt- und Kreiskrankenhauses Nordhorn und Herrn Prof. Dr. med. E. Schürmeyer, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin des Clemenshospitals Münster danke ich sehr herzlich für die Erlaubnis, Krankenunterlagen von behandelten Patienten zur Auswertung und Berücksichtigung in dieser Arbeit heranziehen zu dürfen.

Herr Dr. med. Detlev Bock, Arzt für Innere Medizin in Dortmund-Wickede, hat mir für diese Arbeit viele praktische Hinweise gegeben. Dafür bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 24. Mai 1941 wurde ich, Heinz Pharrherr, als Sohn des Polizeibeamten Willy Pharrherr und seiner Ehefrau Anna geb. Feierabend in Königsberg/Ostpr. geboren.

Nach der Flucht aus Ostpreußen im Jahre 1944 besuchte ich zunächst Volks- und Realschulen in Burkersdorf (Sachsen), Mülheim (Ruhr) und Bochum. Anschließend besuchte ich von 1957 bis 1959 die Höhere Handelsschule in Bochum und war dann zunächst für sechs Jahre als Beamter des gehobenen Dienstes der Bundesfinanzverwaltung in Bochum und Hagen tätig.

Nach dieser Tätigkeit begann ich ein kirchenmusikalisches Studium in Herford, das ich im Jahre 1970 mit der Großen Staatsprüfung abschloß; danach war ich dann für vier Jahre als hauptamtlicher Kantor in Hamm (Westf.) tätig.

In der Zwischenzeit hatte ich mit einer Vorbereitung zur Ablegung der Reifeprüfung begonnen, diese legte ich in Form der Begabtensonderprüfung im Jahre 1973 ab.

Mit Beginn des Wintersemesters 1973/74 begann ich dann das Studium der Medizin an der Westf. Wilhelms-Universität Münster. Im Monat November 1979 legte ich hier mein Staatsexamen in der Humanmedizin ab. Seit dem 1. Januar 1980 bin ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Abteilung des Ev. Krankenhauses Herne (Westf.) tätig.

